

## STRUKTURA, DZIAŁANIE I ROLA RECEPTORA-GAMMA PEROKSYSOMÓW AKTYWOWANEGO PRZEZ PROLIFERATORY – PPAR $\gamma$ \*

STRUCTURE, FUNCTION AND ROLE OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR-GAMMA – PPAR $\gamma$

mgr inż. Piotr MRÓWKA<sup>1</sup>, lek. med. Eliza GŁODKOWSKA-MRÓWKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka,  
<sup>2</sup>Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

*Streszczenie:* Receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów-gamma – PPAR $\gamma$  jest jednym z najintensywniej badanych receptorów jądrowych ostatniego dwudziestolecia. Tę popularność zawdzięcza pleiotropowemu oddziaływaniu na wiele istotnych procesów w fizjologii komórki i organizmu, takich jak homeodynamika energetyczna, kontrola metabolizmu glukozy i tłuszczów, proliferacja, różnicowanie i śmierć komórki, reakcje zapalne, czy angiogeneza. Poza naturalnymi ligandami PPAR $\gamma$  znanych jest już wiele sztucznych agonistów, antagonistów i modulatorów receptora, co stwarza możliwości wpływania na regulowane przezeń procesy. Obecnie sztuczne ligandy PPAR $\gamma$ , tiazolidinediony (TZD), stosowane są w leczeniu cukrzycy typu 2, ale oczekiwania związane z kontrolą aktywności receptora są dużo większe. W naszej pracy postaramy się przybliżyć budowę, działanie i funkcje receptora PPAR $\gamma$  oraz możliwości wykorzystania jego właściwości w medycynie.

*Słowa kluczowe:* PPAR $\gamma$ , receptor jądrowy, tiazolidinediony, cukrzyca typu 2, rosiglitazon, pioglitazon.

*Summary:* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) is one of the most intensively studied nuclear receptors of the last two decades. The receptor owe its popularity to pleiotropic actions on many important physiologic processes of single cells and whole organisms such as energy homeodynamic regulation, control of glucose and lipid metabolism, proliferation, differentiation, apoptosis, inflammation or angiogenesis. Beside natural ligands some synthetic agonists, antagonists and modulators of PPAR $\gamma$  are already known. This give us an opportunity to specific influence the processes that receptor is regulating. Currently synthetic PPAR $\gamma$  ligands, thiazolidinediones are used for glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus, but possibilities of full control of receptor actions lead to much greater expectations. We are writing to recount structure, actions and functions of PPAR $\gamma$  and its possible applications in future medicine.

*Key words:* PPAR $\gamma$ , nuclear receptor, thiazolidinedione, diabetes mellitus type 2, rosiglitazone, pioglitazone.

\*Praca była współfinansowana ze środków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

## WSTĘP

Receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów-gamma PPAR $\gamma$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) jest czynnikiem transkrypcyjnym należącym do nadrodziny receptorów jądrowych [153]. Po aktywacji, najczęściej pod wpływem ligandu, heterodimeryzuje z receptorem retinoidowym – RXR (ang. *retinoid X receptor*). Następnie PPAR $\gamma$ RXR łączy się ze specyficzną sekwencją DNA znajdującą się w promotorze wielu genów zaangażowanych w kontrolę homeostazy energetycznej, metabolizmu glukozy i tłuszczów, ale również innych genów, których produkty regulują takie procesy jak proliferacja, różnicowanie, śmierć komórek, odpowiedź zapalna i angiogeneza [42, 80, 110].

Ze względu na plejotropowe, bezpośrednie działanie receptora i istotny wpływ pośredni za sprawą modulacji metabolizmu komórek, jego rola w fizjologii człowieka jest niezwykle ważna i złożona, a poznanie jej ma kapitalne znaczenie dla naszej wiedzy o funkcjonowaniu ludzkiego organizmu.

## HISTORIA ODKRYCIA PPAR $\gamma$ I OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA RODZINY RECEPTORÓW PPAR

PPAR $\gamma$  jest jednym z trzech receptorów, nazywanych wspólnie receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów (PPAR). Ich identyfikacji dokonano podczas badań pochodnych fibratów, określanymi jako „proliferatory peroksysomów”, ponieważ ich najłatwiej obserwowanym działaniem było zwiększanie liczby peroksysomów w komórce. Peroksysomy są organellami komórkowymi zaangażowanymi w ważne dla komórki procesy, takie jak usuwanie tlenu cząsteczkowego i nadtlenu wodoru, synteza glicerolipidów, biosynteza i degradacja cholesterolu (tworzenie kwasów żółciowych) czy utlenianie kwasów tłuszczowych [157]. W roku 1990 Issemann i Green odkryli, że hepatokarcynogenne związki zwiększające liczbę peroksysomów w komórkach wątroby gryzoni działają poprzez receptor, który nazwano receptorem aktywowującym proliferację peroksysomów (później PPAR $\alpha$ ) [85]. W badaniach prowadzonych na żaby szponiastej (*Xenopus laevis*) opisano trzy różne PPAR (PPAR  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ ). W 1992 odkryto u człowieka kolejny receptor – PPAR $\delta$ , który okazał się identyczny ze znanym już u żaby szponiastej receptorem PPAR $\beta$  (obecnie funkcjonują obie nazwy lub używa się nazwy PPAR $\beta/\delta$ ). Ludzki PPAR $\gamma$  sklonowano w 1995 w szpikowej bibliotece cDNA [74]. Alternatywne nazwy: receptor jądrowy 1C1 – NR1C1 (ang. *nuclear receptor 1C1*) dla PPAR $\alpha$ , NR1C2 dla PPAR $\beta/\delta$  i NR1C3 dla PPAR $\gamma$  wynikają z przynależności PPAR do grupy receptorów jądrowych podobnych do receptorów dla hormonów tarczycy, retinoidów i witaminy D3. Zwiększenie liczby peroksysomów, od którego wzięła się nazwa receptorów, wynika z tego, że aktywowane PPAR zwiększają intensywność peroksysomalnej  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych, między innymi indukując oksydazę

TABELA 1. Występowanie PPAR w tkankach  
TABLE 1.

PPAR		Występowanie
$\alpha$ (alfa)		tkanka tłuszczowa, wątroba, nerki, serce, mięśnie i inne
$\beta/\delta$ (beta/delta)		mięśnie szkieletowe, jelito cienkie, mózg, skóra, tkanka tłuszczowa i inne
$\gamma$ (gamma)	$\gamma 1$	nerki, serce, mięśnie, okrężnica, trzustka, śledziona i inne
	$\gamma 2$	tkanka tłuszczowa
	$\gamma 3$	makrofagi, jelito grube, biała tkanka tłuszczowa

acyl-koenzymu A [48]. Receptory z rodziny PPAR mają różne funkcje, aktywność, ligandy i wykazują różną specyficzność tkankową (tab. 1).

PPAR $\alpha$  odgrywa rolę w metabolizmie lipidów i ich wewnątrzkomórkowych przemianach. Obecność PPAR $\alpha$  wykrywana jest przede wszystkim w mięśniu sercowym, nerkach, mięśniach szkieletowych i wątrobie [50, 56]. Jest celem w leczeniu dyslipidemii i chorób sercowo-naczyniowych. Aktywacja może zachodzić pod wpływem: insuliny, fibratów, kwasu fenyllooctowego i jego analogów oraz selektywnych agonistów: WY14643, JTT-501, GW2331 i PD72953. Jego aktywacja u gryzoni prowadzi do proliferacji peroksysomów, wzrostu syntezy i aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm lipidów, hipertrofii i hiperplazji wątroby i w konsekwencji do transformacji nowotworowej. U ludzi nie zaobserwowano działania karcynogenego. PPAR $\alpha$  był pierwszym z rodziny receptorów, którego rolę w etiologii nowotworów odkryto i opisano [37].

PPAR $\beta/\delta$  (znany również pod nazwami NUC1 i FAAR) jest obecny w prawie wszystkich tkankach. Odpowiada za regulację ekspresji genów związanych z metabolizmem lipidów i lipoprotein głównie w mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej i wątrobie. Bierze także udział w różnicowaniu komórek w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, proliferacji keratynocytów, gojeniu ran i spermatogenezie. Aktywacja PPAR $\beta/\delta$  zwiększa intensywność tlenowego metabolizmu tłuszczów. Transgeniczne myszy, których PPAR $\beta/\delta$  jest stale aktywny, mają znaczną przewagę włókien mięśniowych typu I (wolnokurczących się), prowadzących metabolizm tlenowy nad włóknami typu II (szybkokurczącymi się), które generują energię, głównie (lub jedynie), w drodze przemian beztlenowych. Myszy takie znacznie wolniej męczą się i mogą pokonać dystans do dwóch razy większy i biec niemal dwukrotnie dłużej niż myszy dzikiego szczepu [160]. Tym niezwykłym zdolnościami transgeniczne myszy z konstytutywnie aktywnym PPAR $\beta/\delta$  zawdzięczają popularną nazwę „*marathon mice*”, którą tłumaczyć można „*myszy-maratończycy*”. Myszy te mają jeszcze jedną ciekawą cechę. Mimo wysokotłuszczowej diety, nawet w warunkach ograniczonego ruchu mają znacznie mniejszą tendencję do tycia niż myszy dzikiego szczepu. Tłumaczy się to intensywnym metabolizmem lipidów w tkance mięśniowej i tłuszczowej [16, 55]. Agoniści PPAR $\beta/\delta$  znajdują zastosowania w leczeniu dyslipidemii, a w przyszłości prawdopodobnie otyłości i zespołu metabolicznego. Opisano również działanie przeciwnowotworowe PPAR $\beta/\delta$ , np. w raku okrężnicy [79].

## ROLA PPAR $\gamma$ W FIZJOLOGII ORGANIZMU

Jak istotną rolę w funkcjonowaniu organizmu pełni białko PPAR $\gamma$  świadczy fakt, że inaktywujące mutacje w kodującym je genie u myszy są letalne. Skutkują zaburzeniami rozwoju trofoblastu, unaczynienia łożyska i śmiercią zarodka w 9,5 dniu od zapłodnienia [14, 40, 54, 61]. PPAR $\gamma$  jest również konieczny dla rozwoju serca i tkanki tłuszczowej, bierze udział w regulacji funkcji jajnika, przebiegu ciąży i porodu [14]. Jest również ważnym determinantem długości życia [11, 150].

PPAR $\gamma$  obficie występuje w tkance tłuszczowej (ok. 10-30 razy wyższe stężenie niż w innych tkankach) i odgrywa ważną rolę w adipocytogenezie [25, 103, 138, 139]. Niższe stężenia PPAR $\gamma$  obecne są w mięśniach szkieletowych, nabłonku jelit, siatkówce, tkance kostnej, kardiomiocytach, komórkach śródbłonka, nerkach [18, 108, 118, 123]. mRNA wykrywano w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim, pęcherzu moczowym i śledzionie.

PPAR $\gamma$  jest uważany za jeden z głównych regulatorów gospodarki energetycznej organizmu. Przede wszystkim bierze udział w kontroli metabolizmu glukozy [97, 98], ale wykazuje również wpływ na regulację metabolizmu tłuszczów [101, 139]. Kontrola metaboliczna dotyczy głównie tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych [5]. Agoniści PPAR $\gamma$  zwiększają insulinowrażliwość adipocytów i włókien mięśniowych, wychwyt glukozy i jej syntezę w komórkach [88, 96, 168]. Ponieważ zawartość PPAR $\gamma$  w mięśniach szkieletowych jest niska, prawdopodobnie zwiększenie insulinowrażliwości włókien mięśniowych zachodzi pośrednio pod wpływem adipokin, których syntezę i uwalnianie z tkanki tłuszczowej stymulują ligandy PPAR $\gamma$  [155]. Ponadto autokrynowo działające adipokiny są syntetyzowane pod wpływem agonistów PPAR $\gamma$  także przez same włókna mięśniowe [9]. Równocześnie synteza glukozy i jej uwalnianie w wątrobie są redukowane [130, 168]. Obniżanie pod wpływem TZD stężeń insuliny i glukozy we krwi jest wykorzystywane w leczeniu cukrzycy typu 2 [25, 69]. Ligandy PPAR $\gamma$  zwiększają także wychwyt tłuszczów i tempo  $\beta$ -oksydacji, a dzięki temu spada stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we krwi [21, 22, 111]. PPAR $\gamma$  jest również zaangażowany w procesy termogenezy w tkance tłuszczowej [24, 152].

Agoniści PPAR $\gamma$  wykazują niejednoznaczne efekty w stosunku do układu sercowo-naczyniowego [27, 53]. W wielu badaniach uzyskano zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i śmierci osób z cukrzycą typu 2, co tłumaczy się głównie działaniem przeciwmiażdżycowym i obniżeniem ciśnienia krwi [7, 32, 46]. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że ligandy PPAR $\gamma$  mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia niewydolności serca [7, 27, 46, 83].

Obecność PPAR $\gamma$  potwierdzono także w komórkach układu odpornościowego: monocytach/makrofagach, limfocytach T, B i NK oraz komórkach dendrytycznych [34, 73, 76, 165]. Wyniki badań wskazują, że receptor PPAR $\gamma$  bierze udział w kontroli procesów zapalnych [68], a jego ligandy wykazują działanie przeciwzapalne, między innymi przez hamowanie wewnątrzkomórkowych ścieżek indukcji ekspresji genów kodujących białka związane z reakcją zapalną, w tym hamowanie czynnika

jądrowego  $\kappa B$  – NF $\kappa B$  (ang. *nuclear factor  $\kappa B$* ) [87] i hamowanie syntezy prozapalnych cytokin, takich jak: TNF, IL-8, IL-6 czy MCP-1 [2]. Tłumaczy się tym przeciwmiażdżycowe działanie ligandów PPAR $\gamma$  [15, 71, 116, 145] i przeciwzapalne działanie w chorobie Alzheimera [91]. Możliwość regulowania procesów metabolicznych, obniżania ciśnienia krwi i przeciwdziałania miażdżycy naczyń za pomocą agonistów PPAR $\gamma$  czyni z nich doskonałe leki do stosowania w zespole metabolicznym [4, 23, 32].

Ponadto znany jest wpływ PPAR $\gamma$  na ekspresję genów kodujących białka regulujące tak ważne w życiu komórek procesy, jak: cykl komórkowy i apoptoza. Aktywacja receptora prowadzi do zahamowania podziałów komórkowych i indukuje lub uwrażliwia na czynniki indukujące apoptozę [30, 51, 112, 113, 115, 159]. Ponieważ PPAR $\gamma$  znajduje się również w komórkach nieprawidłowych, np. komórkach nowotworowych [26, 52, 117, 119, 120, 131, 146, 147], próbuje się wykorzystywać antyproliferacyjne i proapoptotyczne właściwości jego agonistów w terapiach przeciwnowotworowych [78, 109, 112, 113, 159].

Olbrzymia złożoność oddziaływania PPAR $\gamma$  na organizm stwarza również zagrożenia. Najbardziej znanym niekorzystnym efektem działania ligandów PPAR $\gamma$  jest hepatotoksyczność stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2 troglitazonu, która zmusiła producentów do wycofania go ze sprzedaży [95, 129, 136, 137, 158]. Ponadto stosowanie agonistów PPAR $\gamma$ , w praktyce przede wszystkim leków z grupy TZD, może skutkować przyrostem masy ciała, zmniejszeniem masy i gęstości kości, retencją płynów w organizmie, obrzękiem stóp, zaburzeniami krwiotworzenia i niedokrwistością, wynikającą ze stłuszczenia szpiku czerwonego oraz wspomnianym wzrostem zagrożenia niewydolnością serca [20, 102, 103, 142].

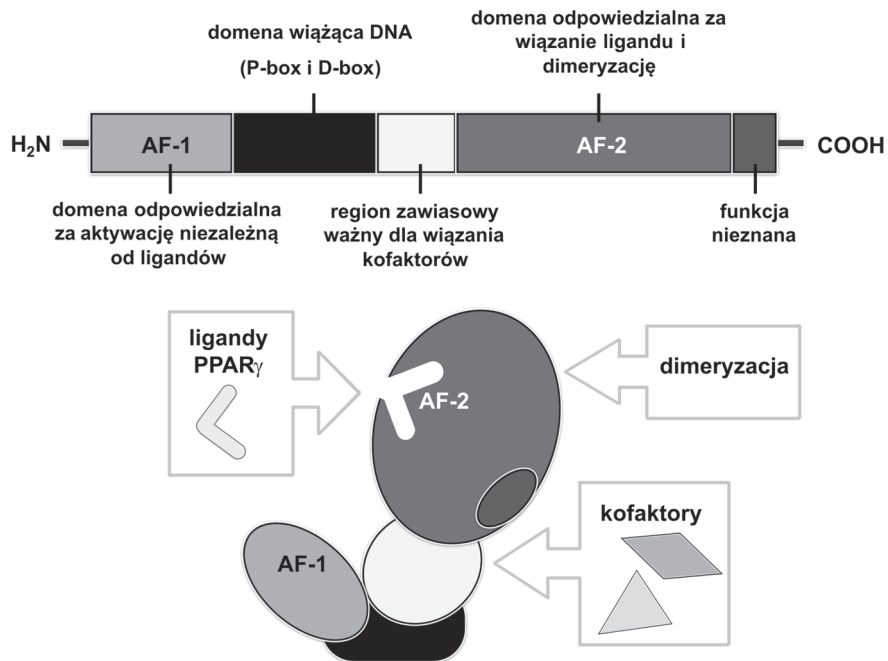
## BUDOWA RECEPTORA PPAR $\gamma$

Ludzki gen PPAR $\gamma$  znajduje się na chromosomie 3 w pozycji 3p25 [33, 75]. Gen *PPAR $\gamma$*  składa się z 9 egzonów, natomiast podstawowa struktura białka zapisana jest w sekwencji 6 głównych egzonów [54]. W wyniku transkrypcji z różnych promotorów powstają 4 różne izoformy mRNA PPAR $\gamma$  zawierające 6 głównych egzonów i różniące się zawartością pozostałych 3 egzonów (egzony A1, A2 i B) [159]. Transkrypt PPAR $\gamma$ 1 zawiera oprócz 6 podstawowych egzonów dodatkowo egzony A1 i A2, PPAR $\gamma$ 2 dodatkowy egzon B, PPAR $\gamma$ 3 egzon A2, a PPAR $\gamma$ 4 jedynie 6 podstawowych egzonów. Niektórzy badacze identyfikują aż do 7 różnych transkryptów [33]. W wyniku alternatywnego cięcia i składowania pierwotnego transkryptu i translacji powstają 2 izoformy białkowe receptora różniące się specyficznością tkankową i nieznacznie aktywnością. Z transkryptów PPAR $\gamma$ 1, -3 i -4 powstaje receptor PPAR $\gamma$ 1 kodowany jedynie przez 6 podstawowych egzonów. Z transkryptu PPAR $\gamma$ 2 powstaje receptor PPAR $\gamma$ 2 dłuższy od formy PPAR $\gamma$ 1 o 28 aminokwasów na końcu aminowym. Fragment ten kodowany jest przez egzon B [50, 149].

Jego obecnością tłumaczy się ponad 5-krotnie większą aktywność domeny związanej z aktywacją niezależną od ligandów formy PPAR $\gamma$ 2. Insulina stymuluje wytwarzanie obu form w adipocytach, ale otyłość i czynniki żywieniowe hamują wytwarzanie tylko formy PPAR $\gamma$ 2 [78]. Niektórzy wyróżniają jeszcze trzecią formę receptora, która jednak prawdopodobnie jest identyczna z PPAR $\gamma$  1.

Budowa wszystkich receptorów PPAR jest bardzo zbliżona [57]. 5 lub 6 regionów strukturalnych tworzy 4 domeny. Ponieważ receptory PPAR są czynnikami transkrypcyjnymi funkcjonalnie i przestrzennie, centralne miejsce zajmuje domena wiążąca DNA – DBD (ang. *DNA-binding domain*; *P-box* i *D-box*) kodowana przez dwa egzony. Po stronie końca aminowego DBD znajduje się domena biorąca udział w aktywacji niezależnej od ligandów. Domena ta kodowana jest jednym egzonom i zawiera miejsce aktywacji (AF-1). Z drugiej strony znajduje się region zawiasowy odpowiedzialny za wiązanie białek regulujących (kostymulatorów i korepresorów). Za regionem zawiasowym znajduje się domena wiążąca ligandy – LBD (ang. *ligand-binding domain*) z miejscem aktywacji (AF-2) kodowana przez jeden egzon. Odpowiada ona za dimeryzację. Nie jest znana funkcja domeny położonej skrajnie na końcu karboksylowym [58, 159, 169]. Schematycznie budowa PPAR $\gamma$  przedstawiona została na rycinie 1.

Budowę przestrzenną receptorów PPAR opisali Zoete i wsp. [169]. Jest ona bardzo podobna dla wszystkich trzech receptorów i zbliżona do innych receptorów



RYCINA 1. Schemat liniowy i przestrzenny budowy receptora PPAR $\gamma$  ze wskazaniem miejsc wiązania DNA, ligandów i kofaktorów (dokładniejsze objaśnienia w tekście)  
FIGURE 1.

jądrowych. Najbardziej przypomina budowę receptora RXR i receptora kwasu retinowego – RAR (ang. *retinoic acid receptor*). W odróżnieniu od innych cząsteczek z rodziny receptorów jądrowych receptory PPAR zawierają o jedną więcej strukturę helikalną. Łańcuch aminokwasowy tworzy pojedynczą domenę złożoną z 13 struktur helikalnych i jednej czteroniciowej  $\beta$ -kartki. Miejsce wiązania z odpowiednią sekwencją DNA tworzą dwie struktury o charakterze palców cynkowych [159]. Na powierzchni receptora identyfikuje się wiele miejsc oddziaływania z cząsteczkami kostymulującymi i korepresorowymi oraz miejsc fosforylacji [23, 169].

Miejsce wiązania ligandu jest jednym z najintensywniej badanych części cząsteczki. Jest zagłębieniem w bryle receptora o pojemności 1300–1400 Å<sup>3</sup>, znacznie większym niż analogiczne struktury innych receptorów jądrowych. Ma ono kształt litery Y, z pojedynczym otwarciem na powierzchni i rozwidleniem wewnątrz cząsteczki. Oba ramiona rozwidlenia mają po około 12 Å długości. Ramię I sięga w kierunku helisy H12 i miejsca aktywującego AF-2 (ang. *activating function-2*), a ramię II położone jest między strukturą  $\beta$  i helisą H3. Powierzchnię tej jamy definiują 44 aminokwasy, z czego około 80% jest wiernie zachowana pomiędzy izoformami PPAR. Ramię I jest jedyną w większości polarną częścią miejsca wiązania ligandu receptora. Ramię II i pozostała część zagłębienia ma powierzchnię niepolarną, hydrofobową, co odzwierciedla hydrofobowy charakter naturalnych ligandów receptorów PPAR. Budowa wejścia do szczeliny miejsca wiązania ligandów potencjalnie pozwala dostosowywać się jego średnicy do wielkości ligandu, bez zmiany struktury wewnętrznej [169].

## LIGANDY PPAR $\gamma$

Odwołując się do budowy miejsca wiązania ligandu, można przyjąć ogólną zasadę budowy ligandów PPAR w tym i PPAR $\gamma$ , według której każdy naturalny czy syntetyczny ligand receptorów powinien zawierać domenę polarną (np. grupę karboksylową, czy grupę tiazolidinedionową) i domenę hydrofobową. Pierwsza z nich wchodzi w interakcję z resztami aminokwasowymi ramienia I, w tym z resztami AF-2, a druga zajmuje miejsce w ramieniu II i hydrofobowej części wejścia [169]. Stosunkowo małe różnice w topografii miejsca wiązania wpływają na duże różnice w selektywności wiązania ligandów przez poszczególne receptory PPAR. Obecnie znanych jest bardzo wiele agonistów PPAR $\gamma$  zarówno naturalnych, jak i syntetycznych.

### Naturalne ligandy PPAR $\gamma$

PPAR $\gamma$  aktywowany być może wieloma endogennymi, lipofilnymi czynnikami, takimi jak: długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe i ich pochodne oraz metabolity kwasu arachidonowego. Do kwasów tłuszczowych aktywujących PPAR $\gamma$  należą: kwas gamolenowy, arachidonowy, dokozaheksanowy, eikozapentaenowy. Ponadto modyfikowane utlenione kwasy tłuszczowe, jak kwasy 9- i 13-hydrokso-

oktadekadienowy również wiążą się i aktywują PPAR $\gamma$  [162]. Do endogennych ligandów należy zaliczyć również nitroalkeny kwasów tłuszczowych [72]. Ich aktywność zależy od poziomu nienasycenia łańcucha węglowodorowego i miejsca podstawienia. Do agonistów PPAR $\gamma$  zaliczane są prostaglandyny będące pochodnymi kwasu arachidonowego, spośród których wywodzi się najlepiej poznany i najsilniej działający endogenne ligand PPAR $\gamma$  15-deoksy- $\Delta$ 12,14-prostaglandyna J2 (15d-PGJ2). Jest ona również najszerzej stosowanym w badaniach spośród naturalnych ligandów PPAR $\gamma$  [60]. W syntezie prostaglandyn bierze udział cyklooksygenaza – COX (ang. *cyclooxygenase*), stąd związki indukujące COX-2, zwiększając stężenie 15d-PGJ2, mogą dawać efekty związane z aktywacją PPAR $\gamma$  [49].

### Syntetyczne ligandy PPAR $\gamma$

Obok naturalnych, dysponujemy szeroką gamą ligandów syntetycznych. Do najbardziej znanych syntetycznych ligandów PPAR $\gamma$  należą tiazolidinediony (TZD) nazywane również glitazonami [138]. Najczęściej używane to: troglitazon (Rezulin®), rozyglitazon (Avandia®), pioglitazon (Actos®), ciglitazon i LY171.833. Dwa spośród nich: pioglitazon i rozyglitazon stosowane są w leczeniu cukrzycy typu 2 [47, 84, 97, 98, 125]. Spośród nich rozyglitazon działa bardziej specyficznie wobec PPAR $\gamma$ . Pioglitazon natomiast ma dodatkowo zdolność do aktywacji PPAR $\alpha$  [135]. Opisano niezależne od PPAR $\gamma$  efekty działania TZD. Nieznane są natomiast dokładne mechanizmy tego typu aktywności i prawdopodobnie może ona być zależna od innych receptorów lub być efektem bezpośredniego oddziaływania z białkami szlaków przekazywania sygnałów różnych procesów komórkowych, na które TZD mają wpływ. Wiadomo ponadto, że TZD wiążą się z alternatywnym receptorem o nazwie mitoNEET w zewnętrznej błonie mitochondrialnej [36, 121, 161]. TZD stanowią bazę do rozwoju nowych związków o bardziej specyficznym działaniu, jak np. ditiolany TZD [35].

Znanych jest wiele innych ligandów PPAR $\gamma$  różniących się budową i właściwościami. Są nimi np. GW0207, GW1929, GW7845, CDDO (kwas 2-cyjano-3,12-diooksooleana-1,9-dien-28-owy), imidazolid CDDO (CDDO-Im), JTT-501, KPR-297, L-764406, MCC-555 [40, 84, 148]. Stworzono również ligandy PPAR $\gamma$  na bazie kwasu fenylooctowego [35].

Ponadto funkcje ligandów PPAR $\gamma$  spełniają również inne związki o plejotropowym działaniu na organizm człowieka. Należą do nich niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak: indometacyna, ibuprofen, fenoprofen czy kwas flufenamowy [141, 159]. Adapala i wsp. opisali aktywację PPAR $\gamma$  w wyniku długotrwałego przyjmowania niewielkich dawek kurkuminy. Mechanizm aktywacji nie jest dokładnie poznany [3]. Aktywatorem PPAR $\gamma$  jest także leukotrien B4 (LTB4) – LY293111 [43]. Allen i wsp. przedstawili dowody na specyficzną aktywację PPAR $\gamma$  pod wpływem kwasu halofenowego, którego działanie prowadzące do zmniejszenia stężenia trójglicerydów we krwi chorych na cukrzycę było znane już wcześniej [8]. Zaskakująco, również antagoniści receptora dla angiotensyny telmisartan i irbesartan wykazują zdolność aktywacji PPAR $\gamma$ . Ze względu na swoją podwójną aktyw-



ność, pozwalającą potencjalnie leczyć cukrzycę typu 2 i nadciśnienie równocześnie za pomocą jednego środka, uważa się, że mogą stać się prototypem nowej grupy leków [44, 45, 99, 100]. Aktywację PPAR $\gamma$  opisano również w płytkach krwi po podaniu statyn [6]. Efekt ten związany jest z interakcją PPAR $\gamma$  z PKC. Aktywacja PPAR $\gamma$  w makrofagach przez statyny jest pośrednia i wynika z aktywacji pod wpływem statyn COX-2, która zwiększa stężenie endogennego ligandu PPAR $\gamma$  15d-PGJ2 [164]. Tłumaczy to częściowo przeciwmiażdżycowe właściwości statyn.

Trwają prace nad nowymi agonistami PPAR $\gamma$ . Ich wynikiem są pojawiające się nowe związki o aktywności ligandów tego receptora. Przykładem może być KR-62980, specyficznie aktywujący PPAR $\gamma$ , podobnie jak TZD zwiększający insulinowrażliwość [89] i działający antyproliferacyjnie na komórki nowotworowe [90]. Kolejna grupa związków to 3,3'-diindolylmetane (DIM) i jego analogi z podstawnikami fenyłowymi jak 1,1-Bis(3'-indolyl)-1-(p-trifluorometylfenyl)metan (DIM-C-pPhCF(3)). Wykazano, że związki te podobnie jak 15d-PGJ2 indukują różnicowanie preadipocytów 3T3-L1, hamują proliferację komórek nowotworowych linii MCF-7 oraz indukują apoptozę i stres ER [1, 128]. Metyl 2-cjano-3,11-dioksyo-18-beta-olean-1,12-dieno-30-atu (CDODA-Me) bioaktywny związek izolowany z lukrecji jest triterpenoidem uzyskiwanym z kwasu glicyretynowego. CDODA-Me hamuje wzrost komórek linii raka trzustki Panc1 i Panc28 i aktywuje odpowiedź zależną od PPAR $\gamma$  [86].

#### Ligandy PPAR $\gamma$ o podwójnej swoistości

Wśród nowych związków aktywujących PPAR $\gamma$  wspomnieć należy agonistów, takich jak: tesaglitazar, muraglitazar, ragaglitazar [12, 29, 144, 154], czy aryloksazolidinediony [41] oraz ostatnio opisane pochodne 7-hydroksy-benzopiran-4-onów [107], fibratów [126] oraz kwasów 2-aryloksy-3-fenylpropanowego [63] i fenoksyoctowego [62], a także wiele innych. Aktywują one zarówno PPAR $\gamma$  jak i PPAR $\alpha$ . Tworzenie tego typu związków ma na celu zwiększenie efektywności działania ligandów PPAR $\gamma$  i zwiększenia przez to insulinowrażliwości przy równoczesnym zmniejszeniu, za sprawą aktywacji PPAR $\alpha$ , ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [13, 124]. Związki tego typu znajdują się na etapie badań klinicznych. Ostatnie doniesienia wskazują na możliwe niepożądane efekty działania podwójnych agonistów PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$ , wśród których znajdują się karcynogenność, i co zaskakujące, powikłania sercowo-naczyniowe [12, 13]. W związku z obserwacjami wskazującymi właściwości kardioprotekcyjne agonistów PPAR $\beta/\delta$ , obecne prace skupiają się na stworzeniu podwójnych agonistów PPAR $\beta/\delta$  i PPAR $\alpha$  oraz PPAR $\beta/\delta$  i PPAR $\gamma$ , a także pan-agonistów PPAR $\beta/\delta$ /PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$  [12, 13].

#### Selektywne modulatory PPAR $\gamma$

Wśród prac dotyczących pojawiających się nowych ligandów zaobserwować można dwa świadome kierunki rozwoju inżynierii chemicznej agonistów PPAR $\gamma$ . Pierwszym są badania nad ligandami o wielokrotnej (zwykle podwójnej) specyficzności dla więcej niż jednego typu PPAR, o których wspomniano wcześniej. Drugim kierunkiem jest możliwość uzyskania wybiórczego, selektywnego efektu działa-

nia powstających nowych związków, które w odróżnieniu od plejotropowo działających ligandów nazywa się modulatorami [47, 59]. Selektywne modulatory PPAR – sPPARm (ang. *selective PPAR modulators*) tworzone są w celu ograniczenia zbędnych lub niepożądanych działań towarzyszących efektowi, który planuje się uzyskać. Mają w sposób bardziej specyficzny, w stosunku do czasu i rodzaju komórek, aktywować ograniczoną liczbę szlaków sygnałowych [66]. sPPARm działają w bezpośrednim kontakcie z receptorem, zmieniając jego konformację lub konformację kompleksu receptor-ligand w taki sposób, aby preferencyjnie wiązał tylko nieliczne z cząstek kofaktorowych, które warunkują selektywność, specyficzność kierunkowości jego działania i w konsekwencji selektywną odpowiedź komórki [59].

Obecnie tworzone sPPARym mają selektywnie działać przeciwcukrzycowo bez niekorzystnych efektów charakterystycznych dla stosowania TZD [28, 77, 81, 82, 105]. Substancje tego typu znajdują się już w badaniach klinicznych [81]. Znaleźć można wzmianki o działaniu różnicującym sPPARym. FK614 (3-(2,4-dichlorobenzyl)-2-metyl-N-(pentylsulfonyl)-3-H-benzimidazol-5-karboksyamid), wykazują zdolność do indukcji różnicowania i dojrzewania adipocytów podobnie jak klasyczne ligandy PPARγ [64, 65]. Niektórzy autorzy do sPPARm zaliczają wspomniane już telmisartan i irbesartan [140]. Łączą się one bezpośrednio z receptorem PPARγ, zmieniając znacznie jego konformację i związane kofaktory. Prowadzi to do zwiększenia insulinowrażliwości bez indukowania szeregu działań niepożądanych. Równocześnie w adipocytach 3T3-L1 obserwowano podobny profil prezentowanych markerów różnicowania jak przy stosowaniu tradycyjnych agonistów [140].

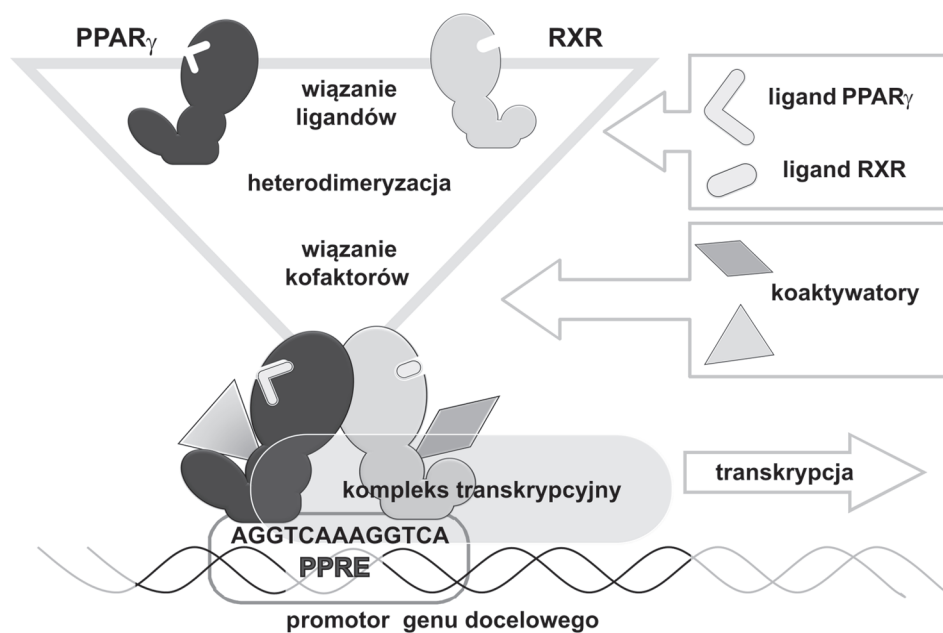
## AKTYWACJA, REGULACJA AKTYWNOŚCI I MECHANIZM DZIAŁANIA PPARγ

PPARγ zaliczony został do nadrodziny receptorów jądrowych i funkcjonuje jako czynnik transkrypcyjny [93, 153]. W procesie aktywacji PPARγ podstawową rolę odgrywają związki o właściwościach ligandów wiążących się ściśle w miejscu wiązania i zmieniających konformację i aktywność receptora. Aktywacja może odbywać się także z udziałem białek szoku cieplnego – HSP (ang. *heat shock protein*), czy kinaz. Kinazy mogą zmieniać interakcje z ligandem przez fosforylację receptora. Po związaniu ligandu, PPARγ dimeryzuje z receptorem RXR, częstym partnerem receptorów hormonów tarczycy i hormonów sterydowych. Aktywność RXR również zależna jest od ligandów, z których najważniejszy to występujący endogennie kwas 9-cis-retinoidowy. Znanych jest również wiele ligandów syntetycznych [70, 106, 114, 122]. Dopiero taki heterodimer ma pełną aktywność transkrypcyjną, ale do połączenia się z DNA niezbędne jest dodatkowe wiązanie modulujących specyficzność genową koaktywatorów. Taki złożony kompleks wiąże się z DNA w miejscu rozpoznania sekwencji PPRE (*peroxisome proliferator response element*). Znajduje się ona w promotorach licznych genów, z których najważniejsze kodują

białka odpowiedzialne za kontrolę metabolizmu glukozy i tłuszczów, a w związku z tym homeodynamiki energetycznej [42]. Należą do nich między innymi: geny oksydazy acylo-koenzymu A, cytochromu P450 4A6, syntazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, średniego łańcucha dehydrogenazy acylo-koenzymu A [92]. Sekwencja PPRE składa się z sześciomasadowych motywów tandemowych – AGGTCA – przedzielonych pojedynczym nukleotydem. Jest to zatem sekwencja typu DR1 [93, 151]. Schemat takiej aktywacji został przedstawiony na rycinie 2. W szczególnych sytuacjach receptor PPAR $\gamma$  może działać samodzielnie, bez dimeryzacji z RXR. Mechanizm i okoliczności tej aktywności są słabo poznane i mają prawdopodobnie marginalne znaczenie [151].

Mechanizm procesu aktywacji PPAR $\gamma$  jest złożony i nie jest dokładnie poznany. Związanie ligandu w miejscu wiązania zmienia konformację cząsteczki receptora lub, w modelu dynamicznym, stabilizuje konformację aktywną, zdolną do przyłączenia koaktywatorów. Wiadomo, że w procesie tym krytyczne znaczenie mają AF-2 i helisa H12, których połączenie ze związanym ligandem w ramieniu I zagłębienia miejsca aktywnego stabilizuje i usztywnia cząsteczkę w konformacji umożliwiającej rekrutację receptora RXR, heterodimeryzację i wiązanie koaktywatorów [169].

Połączenie PPAR z partnerskim receptorem RXR jest istotnym punktem aktywacji receptora. Receptory ulegają dimeryzacji dzięki złożonemu układowi oddzia-



RYCINA 2. Schemat aktywacji receptora PPAR $\gamma$ . PPAR po związaniu ligandu tworzy heterodimer z receptorem RXR i wiąże koaktywatory. Taki kompleks rozpoznaje sekwencję PPRE w promotorach genów docelowych i po związaniu z nią inicjuje transkrypcję (dokładniejsze objaśnienia w tekście) FIGURE 2.

ływań komplementarnych, hydrofobowych i polarnych elementów ich powierzchni. Ponieważ miejsce wiązania ligandu PPAR jest obrócone o  $10^\circ$  od osi symetrii C2 miejsca wiązania ligandu RXR, miejsce połączenia kompleksu PPAR/RXR jest asymetryczne [169]. Prawdopodobnie związanie RXR stabilizuje konformację PPAR w formie aktywnej lub ułatwia jej przyjęcie. Tłumaczyć to może synergistyczną aktywację obu receptorów [156].

Niezwykle istotne znaczenie dla aktywności transkrypcyjnej heterodimeru PPAR $\gamma$ /RXR mają interakcje z korepresorami i kostymulatorami [58, 134]. Przyłączenie korepresorów lub koaktywatorów jest możliwe po zmianach konformacji receptorów heterodimeru pod wpływem związania agonistów lub antagonistów i samej dimeryzacji. Na podstawie badań krystalograficznych ustalono, że ligand nie tylko stabilizuje kompleks PPAR $\gamma$ /RXR i ukompetentnia receptor do wiązania z DNA, ale w wyniku subtelnej zmiany konformacyjnej, prowadzi do powstania na powierzchni PPAR $\gamma$  wklęsnięcia, będącego miejscem wiązania kofaktorów [38]. Kofaktory wpływają na zdolność receptora do regulacji transkrypcji [58].

### Koaktywatory

Związanie heterodimeru do PPRE często wymaga dodatkowych cząsteczek kostymulujących. Rodzaj przyłączanego koaktywatora warunkowany jest między innymi budową ligandu związanego przez receptor [10]. Do znanych cząstek pełniących tę rolę należą czynniki, takie jak: CCAAT/białko wiążące wzmacniacz – C/EBF (*CCAAT/enhancer-binding protein*), białko wiążące sekwencję odpowiadającą na cykliczny monofosforan adenozy – CBP/P300 (*cyclic adenosin monophosphate response-element binding protein*), koaktywator receptora steroidowego 1 – SRC1 (*steroid receptor coactivator*), koaktywator-1 PPAR $\gamma$  – PGC-1 (*PPAR $\gamma$  coactivator-1*) i białko wiążące PPAR $\gamma$  – PBP (*PPAR $\gamma$  binding protein*) [127, 167]. Większość koaktywatorów jest przyłączanych dzięki oddziaływaniom hydrofobowym między domeną LXXLL koaktywatorów, a odpowiednimi resztami aminokwasów PPAR w obrębie miejsca wiązania ligandu [163]. Połączenie to wspomagane i stabilizowane jest przez mniej liczne wiązania wodorowe między resztami Gly471 i Lys301 bocznych łańcuchów PPAR $\gamma$  z resztami szkieletu koaktywatorów [169]. Taki układ stabilizuje ruchome elementy receptora kluczowe dla funkcji induktora transkrypcji w pozycji aktywnej. Koaktywatory mogą również wspomagać aktywność transkrypcyjną inicjowaną przez PPAR $\gamma$  poprzez modyfikowanie struktury chromatyny umożliwiające przyłączenie kompleksu transkrypcyjnego, modyfikacje histonów oraz zmiany lokalizacji i konformacji nukleosomów [17, 58]. Służą także jako adaptery ułatwiające połączenie kompleksu receptora PPAR $\gamma$ /RXR z elementami aparatu transkrypcyjnego [94].

Stężenie koaktywatorów może być zaburzone w komórkach nowotworowych. Na przykład, w komórkach raka jajnika obserwowano niższe stężenie PGC-1 $\alpha$  niż w nabłonku zdrowego jajnika. Zwiększona synteza PGC-1 $\alpha$  prowadziła do apoptozy zależnej od PPAR $\gamma$  [166].

### Korepresory

Związanie cząsteczki korepresora, np. korepresora receptorów jądrowych – NCoR (*nuclear co-repressor receptor*) lub mediatora wyciszającego receptorów retinoidowych i receptorów hormonów tarczycy – SMRT (ang. *silenicing mediator of retinoid receptors and thyroid-hormone receptors*) uniemożliwia połączenie z sekwencją PPRE w promotorach genów docelowych [58]. Prawdopodobnie ich hamujące działanie polega na włączaniu do kompleksu deacetylazy histonów lub bezpośredniej reakcji z kompleksem transkrypcyjnym. Inną grupę korepresorów stanowią cząsteczki kompetytywne, które konkurują o miejsce wiązania z koaktywatorami lub cząsteczkami efektorowymi aktywacji PPAR $\gamma$  [58]. Cząsteczki korepresorowe łączą się z PPAR $\gamma$  miejscem eksponowania sekwencji aminokwasów LXX(H/I)IXX(L/I) [163]. Miejsce wiązania korepresora na powierzchni PPAR $\gamma$  pokrywa się w całości lub części z miejscem wiązania koaktywatorów. Przykładami takich cząstek mogą być: białko oddziałujące z receptorem 140 – RIP140 (ang. *receptor interacting protein140*), komodulator PPAR i RXR – COPR (ang. *co-modulator of PPAR and RXR*), czy korepresor zależny od ligandu – LcoR (ang. *ligand-dependent co-repressor*) [23]. W momencie aktywacji i wiązania ligandu cząsteczki korepresorowe odłączają się i umożliwiają interakcję PPAR $\gamma$ /RXR z DNA [67]. Również odłączenie korepresora pod wpływem działania innych czynników, np. odłączenie korepresora SMRT pod wpływem Erk5, może bezpośrednio aktywować PPAR $\gamma$  [19].

### Fosforylacyjna regulacja aktywności PPAR $\gamma$

W regulacji aktywności PPAR $\gamma$  biorą również udział kinazy. Fosforylacja reszt serynowych N-końcowej domeny, związanej z aktywacją niezależną od ligandu, hamuje możliwość aktywacji receptora. Status fosforylacji może wpływać na zdolność PPAR $\gamma$  do wiązania ligandów, RXR, koaktywatorów i łączenia z sekwencją w promotorze genów docelowych [58]. Kinazami odpowiedzialnymi za tego typu blokowanie aktywności są kinazy białkowe aktywowane mitogenem – MAPK (ang. *mitogen activated protein kinase*), takie jak: kinaza c-jun – JNK (ang. *c-jun N-terminal kinase*) [58, 143]. Znane są obserwacje fosforylacyjnej modyfikacji PPAR $\gamma$  przez kinazę białkową zależną od cAMP – PKA (ang. *cAMP-dependent protein kinase*) [58]. Właściwości kofaktorów PPAR $\gamma$ /RXR także mogą być zmieniane przez fosforylację. Wpływa to na ich zdolność do włączania się w kompleks transkrypcyjny, budujący się wokół PPAR $\gamma$ . Może również zmieniać właściwości samego kompleksu [58]. Ze względu na złożoność i wielość możliwości znaczenie oraz dokładny wpływ fosforylacji na aktywność PPAR $\gamma$  nie jest ostatecznie wyjaśniony.

## DZIAŁANIE REPRESOROWE PPAR $\gamma$

Obserwacje wskazują, że ligandy PPAR $\gamma$  mogą działać również jako represory transkrypcji niektórych genów. Przykładem może być hamowanie ekspresji genów specyficznych dla monocytów i makrofagów [132, 133]. Ponieważ oddziaływanie to nie wymaga związania agonistów PPAR $\gamma$  z promotorami hamowanych genów, prawdopodobnym jego mechanizmem jest blokowanie szlaków przekazywania sygnałów, prowadzących do aktywacji koniecznych czynników transkrypcyjnych [39]. Komplet PPAR $\gamma$ /RXR wiąże inne aktywne czynniki transkrypcyjne, takie jak: STAT, AP1, NF $\kappa$ B uniemożliwiając ich połączenie z promotorem [104]. Drugim sposobem, w jaki kompleks PPAR $\gamma$ /RXR może hamować ścieżki sygnalizacyjne aktywacji czynników transkrypcyjnych, jest rywalizacja o podstawowe i konieczne do pełnej aktywności koaktywatory, takie jak: SRC1 czy CBP. Cząsteczki takie związane przez PPAR $\gamma$ /RXR nie są dostępne dla innych czynników transkrypcyjnych, co uniemożliwia ich połączenie z promotorem odpowiednich genów [104]. Opisane efekty hamujące wymagają dawek wyższych niż przewidywane na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro* [31].

Liczba czynników wpływających na aktywację i zdolności/możliwości aktywacji transkrypcji docelowych genów jest tak duża, że nie sposób dokładnie przewidzieć, jaki będzie efekt biologiczny zastosowania różnych ligandów. Nadmienić należy również, że różne ligandy wykazują subtelne różnice w zmianach konformacyjnych receptora i w tym mechanizmie powodować mogą wiązanie różnych kofaktorów i aktywować transkrypcję różnych genów.

## PODSUMOWANIE

W momencie odkrycia nikt nie spodziewał się jak ważną rolę odgrywają receptory PPAR w funkcjonowaniu naszego organizmu. Różnorodność istotnych procesów fizjologicznych, w których regulację okazał się zaangażowany PPAR $\gamma$ , spowodowała duże zainteresowanie badaczy zrozumieniem mechanizmów jego działania. Zaowocowało to dynamicznym rozwojem naszej wiedzy o jego budowie, działaniu i roli w organizmie, a także możliwościach wykorzystania w celach terapeutycznych. Przedstawione tu w zarysie informacje pokazują jak złożony jest mechanizm aktywacji i oddziaływania PPAR $\gamma$ , jak różne procesy kontroluje i tym samym jak duży potencjał drzemie w możliwości selektywnej stymulacji jego aktywności. Nowe substancje zdolne do modulowania aktywności PPAR $\gamma$  są szansą na zapanowanie nad wielokierunkowym działaniem receptora. W przyszłości odpowiednia stymulacja PPAR $\gamma$  może stać się drogą do odzyskania zdrowia przez wielu chorych z bardzo różnymi dolegliwościami.

## PODZIĘKOWANIA

Pragniemy podziękować prof. dr hab. Jackowi Przybylskiemu i prof. dr hab. Jakubowi Gołąbowi za cenne uwagi i wskazówki niezwykle pomocne w przygotowaniu tekstu. Praca współfinansowana była ze środków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] ABDELRAHIM M, NEWMAN K, VANDERLAAG K, SAMUDIO I, SAFE S. 3,3'-diindolylmethane (DIM) and its derivatives induce apoptosis in pancreatic cancer cells through endoplasmic reticulum stress-dependent upregulation of DR5. *Carcinogenesis* 2006; 27(4): 717-28.
- [2] ADAMIEC R, GACKAM, DOBOSZ T, SZYMANIEC S, BEDNARSKA-CHABOWSKA D, SADAKIERSKA-CHUDY A. Stimulation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) and the expression of selected blood monocyte cytokine genes in diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis* 2007; 194(2): e108-15.
- [3] ADAPALA N, CHAN MM. Long-term use of an antiinflammatory, curcumin, suppressed type 1 immunity and exacerbated visceral leishmaniasis in a chronic experimental model. *Lab Invest* 2008; 88(12): 1329-39.
- [4] AKIYAMA TE, MEINKE PT, BERGER JP. PPAR ligands: potential therapies for metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5(1): 45-52.
- [5] ALAYNICK WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion* 2008; 8(4): 329-37.
- [6] ALIFY, ARMSTRONG PC, DHANJI AR, TUCKERAT, PAUL-CLARK MJ, MITCHELL JA, WARNER TD. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(5): 706-11.
- [7] ALJADA A, SHAH KA, MOUSA SA. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists: do they increase cardiovascular risk? *PPAR Res* 2009; 2009: 460764.
- [8] ALLEN T, ZHANG F, MOODIE SA, CLEMENS LE, SMITH A, GREGOIRE F, BELLA, MUSCAT GE, GUSTAFSON TA. Halofenate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator with antidiabetic activity. *Diabetes* 2006; 55(9): 2523-33.
- [9] AMIN RH, MATHEWS ST, CAMP HS, DING L, LEFF T. Selective activation of PPARgamma in skeletal muscle induces endogenous production of adiponectin and protects mice from diet-induced insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(1): E28-37.
- [10] ARANDA A, PASCUAL A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1269-304.
- [11] ARGMANN C, DOBRIN R, HEIKKINEN S, AUBURTIN A, POUILLY L, COCK TA, KOUTNIKOVA H, ZHU J, SCHADT EE, AUWERX J. Ppargamma2 is a key driver of longevity in the mouse. *PLoS Genet* 2009; 5(12): e1000752.
- [12] BALAKUMAR P, ROSE M, GANTI SS, KRISHAN P, SINGH M. PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box? *Pharmacol Res* 2007; 56(2): 91-8.
- [13] BALAKUMAR P, ROSE M, SINGH M. PPAR ligands: are they potential agents for cardiovascular disorders? *Pharmacology* 2007; 80(1): 1-10.
- [14] BARAK Y, NELSON MC, ONG ES, JONES YZ, RUIZ-LOZANO P, CHIEN KR, KODERA, EVANS RM. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4(4): 585-95.
- [15] BARBIER O, TORRA IP, DUGUAY Y, BLANQUART C, FRUCHART JC, GLINEUR C, STAELS B. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(5): 717-26.

- [16] BARISH GD, NARKAR VA, EVANS RM. PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 590-7.
- [17] BERGER J, MOLLER DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-35.
- [18] BISHOP-BAILEY D, HLA T. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2. *J Biol Chem* 1999; 274(24): 17042-8.
- [19] BIYASHEV D, VELICEASA D, KWIAK A, SUTANTO MM, COHEN RN, VOLPERT OV. Natural angiogenesis inhibitor signals through Erk5 activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). *J Biol Chem* 2010; 285(18): 13517-24.
- [20] BODMER M, MEIER C, KRAENZLIN ME, MEIER CR. Risk of fractures with glitazones: a critical review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009; 32(7): 539-47.
- [21] BOGACKA I, XIE H, BRAY GA, SMITH SR. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1660-7.
- [22] BOGACKA I, XIE H, BRAY GA, SMITH SR. Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes* 2005; 54(5): 1392-9.
- [23] BRAGT MC, POPEIJUS HE. Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2008; 94(2): 187-97.
- [24] BUGGE A, SIERSBAEK M, MADSEN MS, GONDORA, ROUGIER C, MANDRUP S. A novel intronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma enhancer in the uncoupling protein (UCP) 3 gene as a regulator of both UCP2 and -3 expression in adipocytes. *J Biol Chem*; 285(23): 17310-7.
- [25] CAREY DG, COWIN GJ, GALLOWAY GJ, JONES NP, RICHARDS JC, BISWAS N, DODDRELL DM. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients [corrected]. *Obes Res* 2002; 10(10): 1008-15.
- [26] CELLAI I, BENVENUTI S, LUCIANI P, GALLI A, CENI E, SIMI L, BAGLIONI S, MURATORI M, OTTANELLI B, SERIO M, THIELE CJ, PERI A. Antineoplastic effects of rosiglitazone and PPARgamma transactivation in neuroblastoma cells. *Br J Cancer* 2006; 95(7): 879-88.
- [27] CHAGGAR PS, SHAW SM, WILLIAMS SG. Review article: Thiazolidinediones and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6(3): 146-52.
- [28] CHANG CH, MCNAMARA LA, WU MS, MUISE ES, TAN Y, WOOD HB, MEINKE PT, THOMPSON JR, DOEBBER TW, BERGER JP, MCCANN ME. A novel selective peroxisome proliferator-activator receptor-gamma modulator-SPPARgammaM5 improves insulin sensitivity with diminished adverse cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol* 2008; 584(1): 192-201.
- [29] CHARBONNEL B. PPAR-alpha and PPAR-gamma agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 2009; 374(9684): 96-8.
- [30] CHATTOPADHYAY N, SINGH DP, HEESE O, GODBOLE MM, SINOHARA T, BLACK PM, BROWN EM. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human astrocytic cells: PPARgamma agonists as inducers of apoptosis. *J Neurosci Res* 2000; 61(1): 67-74.
- [31] CHAWLAA, BARAK Y, NAGY L, LIAO D, TONTONOZ P, EVANS RM. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* 2001; 7(1): 48-52.
- [32] CHEN R, LIANG F, MORIYA J, YAMAKAWA J, TAKAHASHI T, SHEN L, KANDA T. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their agonists for hypertension and heart failure: are the reagents beneficial or harmful? *Int J Cardiol* 2008; 130(2): 131-9.
- [33] CHEN Y, JIMENEZ AR, MEDH JD. Identification and regulation of novel PPAR-gamma splice variants in human THP-1 macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1759(1-2): 32-43.
- [34] CHINETTI G, GRIGLIO S, ANTONUCCI M, TORRA IP, DELERIVE P, MAJD Z, FRUCHART JC, CHAPMAN J, NAJIB J, STAELS B. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998; 273(40): 25573-80.
- [35] CHITTIBOYINA AG, VENKATRAMAN MS, MIZUNO CS, DESAI PV, PATNY A, BENSON SC, HO CI, KURTZ TW, PERSHADSINGH HA, AVERY MA. Design and synthesis of the first generation of dithiolane thiazolidinedione- and phenylacetic acid-based PPARgamma agonists. *J Med Chem* 2006; 49(14): 4072-84.
- [36] COLCA JR, MCDONALD WG, WALDON DJ, LEONE JW, LULL JM, BANNOW CA, LUND ET, MATHEWS WR. Identification of a novel mitochondrial protein ("mitoNEET") cross-linked specifically by a thiazolidinedione photoprobe. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(2): E252-60.
- [37] CORTON JC, LAPINSKAS PJ, GONZALEZ FJ. Central role of PPARalpha in the mechanism of action of hepatocarcinogenic peroxisome proliferators. *Mutat Res* 2000; 448(2): 139-51.



- [38] CRONET P, PETERSEN JF, FOLMER R, BLOMBERG N, SJOBLOM K, KARLSSON U, LINDSTEDT EL, BAMBERG K. Structure of the PPAR $\alpha$  and - $\gamma$  ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family. *Structure* 2001; 9(8): 699-706.
- [39] DAYNES RA, JONES DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10): 748-59.
- [40] DEBRIL MB, RENAUD JP, FAJAS L, AUWERX J. The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Med* 2001; 79(1): 30-47.
- [41] DESAI RC, GRATALE DF, HAN W, KOYAMA H, METZGER E, LOMBARDO VK, MACNAUL KL, DOEBBER TW, BERGER JP, LEUNG K, FRANKLIN R, MOLLER DE, HECK JV, SAHOO SP. Aryloxazolidinediones: identification of potent orally active PPAR dual alpha/gamma agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13(20): 3541-4.
- [42] DESVERGNE B, WAHLI W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20(5): 649-88.
- [43] DING XZ, TALAMONTI MS, BELL RH, JR., ADRIAN TE. A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111. *Anticancer Drugs* 2005; 16(5): 467-73.
- [44] DOGGRELL SA. Telmisartan - killing two birds with one stone. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(11): 2397-400.
- [45] DOGGRELL SA. Editorial overview: The 'sartans': is it premature to consider PPAR $\gamma$  receptor agonism a bonus? *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6(3): 242-4.
- [46] DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ, ERDMANN E, MASSI-BENEDETTI M, MOULES IK, SKENE AM, TAN MH, LEFEBVRE PJ, MURRAY GD, STANDL E, WILCOX RG, WILHELMSEN L, BETTERIDGE J, BIRKELAND K, GOLAY A, HEINE RJ, KORANYI L, LAAKSO M, MOKAN M, NORKUS A, PIRAGS V, PODAR T, SCHEENA A, SCHERBAUM W, SCHERNTHANER G, SCHMITZ O, SKRHA J, SMITH U, TATON J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-89.
- [47] DOSHI LS, BRAHMA MK, BAHIRAT UA, DIXIT AV, NEMMANI KV. Discovery and development of selective PPAR gamma modulators as safe and effective antidiabetic agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(4): 489-512.
- [48] DREYER C, KREY G, KELLER H, GIVEL F, HELFTENBEIN G, WAHLI W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* 1992; 68(5): 879-87.
- [49] EICHELE K, RAMER R, HINZ B. Decisive role of cyclooxygenase-2 and lipocalin-type prostaglandin D synthase in chemotherapeutics-induced apoptosis of human cervical carcinoma cells. *Oncogene* 2008; 27(21): 3032-44.
- [50] ELBRECHT A, CHEN Y, CULLINAN CA, HAYES N, LEIBOWITZ M, MOLLER DE, BERGER J. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224(2): 431-7.
- [51] ELSTNER E, MULLER C, KOSHIZUKA K, WILLIAMSON EA, PARK D, ASOU H, SHINTAKU P, SAID JW, HEBER D, KOEFFLER HP. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(15): 8806-11.
- [52] EMERY MN, LEONTIOU C, BONNER SE, MERULLI C, NANZER AM, MUSAT M, GALLOWAY M, POWELL M, NIKOOKAM K, KORBONITS M, GROSSMAN AB. PPAR-gamma expression in pituitary tumours and the functional activity of the glitazones: evidence that any anti-proliferative effect of the glitazones is independent of the PPAR-gamma receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(3): 389-95.
- [53] ERDMANN E, CHARBONNEL B, WILCOX R. Thiazolidinediones and cardiovascular risk - a question of balance. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5(3): 155-65.
- [54] ESCHER P, WAHLI W. Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. *Mutat Res* 2000; 448(2): 121-38.
- [55] EVANS RM, BARISH GD, WANG YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004; 10(4): 355-61.
- [56] FAJAS L, AUBOEUF D, RASPE E, SCHOONJANS K, LEFEBVRE AM, SALADIN R, NAJIB J, LAVILLE M, FRUCHART JC, DEEB S, VIDAL-PUIG A, FLIER J, BRIGGS MR, STAELS B, VIDAL H, AUWERX J. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR $\gamma$  gene. *J Biol Chem* 1997; 272(30): 18779-89.
- [57] FARCE A, RENAULT N, CHAVATTE P. Structural insight into PPAR $\gamma$  ligands binding. *Curr Med Chem* 2009; 16(14): 1768-89.

- [58] FEIGE JN, GELMAN L, MICHALIK L, DESVERGNE B, WAHLI W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res* 2006; 45(2): 120-59.
- [59] FELDMAN PL, LAMBERT MH, HENKE BR. PPAR modulators and PPAR pan agonists for metabolic diseases: the next generation of drugs targeting peroxisome proliferator-activated receptors? *Curr Top Med Chem* 2008; 8(9): 728-49.
- [60] FORMAN BM, TONTONOZ P, CHEN J, BRUN RP, SPIEGELMAN BM, EVANS RM. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83(5): 803-12.
- [61] FOURNIER T, THEROND P, HANDSCHUH K, TSATSARIS V, EVAIN-BRION D. PPARgamma and early human placental development. *Curr Med Chem* 2008; 15(28): 3011-24.
- [62] FRACCHIOLLA G, LAGHEZZAA, PIEMONTESE L, CARBONARA G, LAVECCHIAA, TORTORELLA P, CRESTANI M, NOVELLINO E, LOIODICE F. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling investigation of chiral phenoxyacetic acid analogues with PPARalpha and PPARgamma agonist activity. *ChemMedChem* 2007; 2(5): 641-54.
- [63] FRACCHIOLLA G, LAGHEZZAA, PIEMONTESE L, TORTORELLA P, MAZZA F, MONTANARI R, POCHETTI G, LAVECCHIA A, NOVELLINO E, PIERNO S, CONTE CAMERINO D, LOIODICE F. New 2-aryloxy-3-phenyl-propanoic acids as peroxisome proliferator-activated receptors alpha/gamma dual agonists with improved potency and reduced adverse effects on skeletal muscle function. *J Med Chem* 2009; 52(20): 6382-93.
- [64] FUJIMURA T, SAKUMA H, KONISHI S, OE T, HOSOGAI N, KIMURA C, ARAMORI I, MUTOH S. FK614, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator, induces differential transactivation through a unique ligand-specific interaction with transcriptional coactivators. *J Pharmacol Sci* 2005; 99(4): 342-52.
- [65] FUJIMURA T, SAKUMA H, OHKUBO-SUZUKI A, ARAMORI I, MUTOH S. Unique properties of coactivator recruitment caused by differential binding of FK614, an anti-diabetic agent, to peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(3): 423-9.
- [66] GELMAN L, FEIGE JN, DESVERGNE B. Molecular basis of selective PPARgamma modulation for the treatment of Type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 1094-107.
- [67] GELMAN L, FRUCHART JC, AUWERX J. An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55(6-7): 932-43.
- [68] GENOLET R, WAHLI W, MICHALIK L. PPARs as drug targets to modulate inflammatory responses? *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(4): 361-75.
- [69] GERBER P, LUBBEN G, HEUSLER S, DODO A. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 532-9.
- [70] GERMAIN P, IYER J, ZECHEL C, GRONEMEYER H. Co-regulator recruitment and the mechanism of retinoic acid receptor synergy. *Nature* 2002; 415(6868): 187-92.
- [71] GIAGINIS C, GIAGINIA, THEOCHARIS S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) ligands as potential therapeutic agents to treat arthritis. *Pharmacol Res* 2009; 60(3): 160-9.
- [72] GORCZYNSKI MJ, SMITHERMAN PK, AKIYAMA TE, WOOD HB, BERGER JP, KING SB, MORROW CS. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by nitroalkene fatty acids: importance of nitration position and degree of unsaturation. *J Med Chem* 2009; 52(15): 4631-9.
- [73] GOSSET P, CHARBONNIER AS, DELERIVE P, FONTAINE J, STAELS B, PESTEL J, TONNEL AB, TROTTEIN F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 2001; 31(10): 2857-65.
- [74] GREEN S. PPAR: a mediator of peroxisome proliferator action. *Mutat Res* 1995; 333(1-2): 101-9.
- [75] GREENE ME, BLUMBERG B, MCBRIDE OW, YI HF, KRONQUIST K, KWAN K, HSIEH L, GREENE G, NIMER SD. Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr* 1995; 4(4-5): 281-99.
- [76] GREENE ME, PITTS J, MCCARVILLE MA, WANG XS, NEWPORT JA, EDELSTEIN C, LEE F, GHOSH S, CHU S. PPARgamma: observations in the hematopoietic system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000; 62(1): 45-73.
- [77] GREGOIRE FM, ZHANG F, CLARKE HJ, GUSTAFSON TA, SEARS DD, FAVELYUKIS S, LENHARD J, RENTZEPERIS D, CLEMENS LE, MU Y, LAVAN BE. MBX-102/JNJ39659100, a novel peroxisome

- proliferator-activated receptor-ligand with weak transactivation activity retains antidiabetic properties in the absence of weight gain and edema. *Mol Endocrinol* 2009; 23(7): 975-88.
- [78] GROMMES C, LANDRETH GE, HENEKA MT. Antineoplastic effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *Lancet Oncol* 2004; 5(7): 419-29.
- [79] HARMAN FS, NICOL CJ, MARIN HE, WARD JM, GONZALEZ FJ, PETERS JM. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta attenuates colon carcinogenesis. *Nat Med* 2004; 10(5): 481-3.
- [80] HEIKKINEN S, AUWERX J, ARGMANN CA. PPARgamma in human and mouse physiology. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 999-1013.
- [81] HIGGINS LS, DEPAOLI AM. Selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) modulation as a strategy for safer therapeutic PPARgamma activation. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 267S-272S.
- [82] HIGGINS LS, MANTZOROS CS. The Development of INT131 as a Selective PPARgamma Modulator: Approach to a Safer Insulin Sensitizer. *PPAR Res* 2008; 2008: 936906.
- [83] HOME PD, POCOCK SJ, BECK-NIELSEN H, GOMIS R, HANEFELD M, JONES NP, KOMAJDA M, MCMURRAY JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 28-38.
- [84] HOUSEKNECHT KL, COLE BM, STEELE PJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and its ligands: a review. *Domest Anim Endocrinol* 2002; 22(1): 1-23.
- [85] ISSEMANN I, GREEN S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347(6294): 645-50.
- [86] JUTOORU I, CHADALAPAKA G, CHINTHARLAPALLI S, PAPINENI S, SAFE S. Induction of apoptosis and nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene 1 in pancreatic cancer cells by a glycyrrhetic acid derivative. *Mol Carcinog* 2009; 48(8): 692-702.
- [87] KAPLAN J, COOK JA, O'CONNOR M, ZINGARELLI B. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required for the inhibitory effect of ciglitazone but not 15-deoxy-Delta 12,14-prostaglandin J2 on the NFkappaB pathway in human endothelial cells. *Shock* 2007; 28(6): 722-726.
- [88] KERSTEN S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440(2-3): 223-34.
- [89] KIM KR, LEE JH, KIM SJ, RHEE SD, JUNG WH, YANG SD, KIM SS, AHN JH, CHEON HG. KR-62980: a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist with weak adipogenic effects. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(4): 446-54.
- [90] KIM KY, KIM SS, CHEON HG. Differential anti-proliferative actions of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in MCF-7 breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(5): 530-40.
- [91] KITAMURA Y, SHIMOHAMA S, KOIKE H, KAKIMURA J, MATSUOKA Y, NOMURA Y, GEBICKE-HARTER PJ, TANIGUCHI T. Increased expression of cyclooxygenases and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in Alzheimer's disease brains. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254(3): 582-6.
- [92] KLIEWER SA, WILLSON TM. The nuclear receptor PPARgamma – bigger than fat. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8(5): 576-81.
- [93] KLIEWER SA, XU HE, LAMBERT MH, WILLSON TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 239-63.
- [94] KODERA Y, TAKEYAMA K, MURAYAMA A, SUZAWA M, MASUHIRO Y, KATO S. Ligand type-specific interactions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with transcriptional coactivators. *J Biol Chem* 2000; 275(43): 33201-4.
- [95] KOHLROSER J, MATHAI J, REICHHELD J, BANNER BF, BONKOVSKY HL. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1): 272-6.
- [96] KOTA BP, HUANG TH, ROUFOGALIS BD. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res* 2005; 51(2): 85-94.
- [97] KRENTZ AJ, BAILEY CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65(3): 385-411.
- [98] KRENTZ AJ, BAILEY CJ, MELANDER A. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. New agents reduce insulin resistance but need long term clinical trials. *Bmj* 2000; 321(7256): 252-3.
- [99] KURTZ TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol* 2005; 42 Suppl 1: S9-16.

- [100] KURTZ TW, PRAVENEK M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22(12): 2253-61.
- [101] LATRUFFE N, VAMECQ J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. *Biochimie* 1997; 79(2-3): 81-94.
- [102] LECKA-CZERNIK B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8(4): 178-84.
- [103] LECKA-CZERNIK B, MOERMAN EJ, GRANT DF, LEHMANN JM, MANOLAGAS SC, JILKA RL. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2002; 143(6): 2376-84.
- [104] LI M, PASCUAL G, GLASS CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of the inducible nitric oxide synthase gene. *Mol Cell Biol* 2000; 20(13): 4699-707.
- [105] LI Y, WANG Z, FURUKAWA N, ESCARON P, WEISZMANN J, LEE G, LINDSTROM M, LIU J, LIU X, XU H, PLOTNIKOVA O, PRASAD V, WALKER N, LEARNED RM, CHEN JL. T2384, a novel antidiabetic agent with unique peroxisome proliferator-activated receptor gamma binding properties. *J Biol Chem* 2008; 283(14): 9168-76.
- [106] MANGELSDORF DJ, BORGMEYER U, HEYMAN RA, ZHOU JY, ONG ES, ORO AE, KAKIZUKAA, EVANS RM. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid. *Genes Dev* 1992; 6(3): 329-44.
- [107] MATIN A, GAVANDE N, KIM MS, YANG NX, SALAM NK, HANRAHAN JR, ROUBIN RH, HIBBS DE. 7-Hydroxy-benzopyran-4-one derivatives: a novel pharmacophore of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and -gamma (PPARalpha and gamma) dual agonists. *J Med Chem* 2009; 52(21): 6835-50.
- [108] MICHALIK L, DESVERGNE B, DREYER C, GAVILLET M, LAURINI RN, WAHLI W. PPAR expression and function during vertebrate development. *Int J Dev Biol* 2002; 46(1): 105-14.
- [109] MICHALIK L, DESVERGNE B, WAHLI W. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex stories. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(1): 61-70.
- [110] MOTOJIMA K. PPAR-mediated diverse responses in various tissues of mouse. *Cell Biochem Biophys* 2000; 32 Spring: 205-11.
- [111] MOTOJIMA K, PASSILLY P, PETERS JM, GONZALEZ FJ, LATRUFFE N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J Biol Chem* 1998; 273(27): 16710-4.
- [112] MROWKA P, GŁODKOWSKA E, MLYNARCZUK-BIALY I, BIALY L, KUCKELKORN U, NOWIS D, MAKOWSKI M, LEGAT M, GOLAB J. Pioglitazone, a PPAR-gamma ligand, exerts cytostatic/cytotoxic effects against cancer cells, that do not result from inhibition of proteasome. *Acta Biochim Pol* 2008; 55(1): 75-84.
- [113] MROWKA P, GŁODKOWSKA E, NOWIS D, LEGAT M, ISSAT T, MAKOWSKI M, SZOKALSKAA, JANOWSKA S, STOKŁOSA T, JAKOBISIAK M, GOLAB J. Ciglitazone, an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, exerts potentiated cytostatic/cytotoxic effects against tumor cells when combined with lovastatin. *Int J Oncol* 2008; 32(1): 249-55.
- [114] MU YM, YANASE T, NISHI Y, HIRASE N, GOTO K, TAKAYANAGI R, NAWATA H. A nuclear receptor system constituted by RAR and RXR induces aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 166(2): 137-45.
- [115] MUELLER E, SARRAF P, TONTONOZ P, EVANS RM, MARTIN KJ, ZHANG M, FLETCHER C, SINGER S, SPIEGELMAN BM. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR gamma. *Mol Cell* 1998; 1(3): 465-70.
- [116] NAKAYA H, SUMMERS BD, NICHOLSON AC, GOTTO AM, JR., HAJJAR DP, HAN J. Atherosclerosis in LDLR-knockout mice is inhibited, but not reversed, by the PPARgamma ligand pioglitazone. *Am J Pathol* 2009; 174(6): 2007-14.
- [117] NAM DH, RAMACHANDRAN S, SONG DK, KWON KY, JEON DS, SHIN SJ, KWON SH, CHA SD, BAE I, CHO CH. Growth inhibition and apoptosis induced in human leiomyoma cells by treatment with the PPAR gamma ligand ciglitazone. *Mol Hum Reprod* 2007; 13(11): 829-36.
- [118] NICHOLAS SB, KAWANO Y, WAKINO S, COLLINS AR, HSUEH WA. Expression and function of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in mesangial cells. *Hypertension* 2001; 37(2 Part 2): 722-7.
- [119] NOMURA S, NAKAJIMAA, ISHIMINE S, MATSUHASHI N, KADOWAKI T, KAMINISHI M. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor in histologically different human gastric cancer tissues. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25(3): 443-8.

- [120] OCCHI G, ALBIGER N, BERLUCCHI S, GARDIMAN M, SCANARINI M, SCIENZA R, FASSINAA, MANTERO F, SCARONI C. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the human pituitary gland: expression and splicing pattern in adenomas versus normal pituitary. *J Neuroendocrinol* 2007; 19(7): 552-9.
- [121] PADDOCK ML, WILEY SE, AXELROD HL, COHEN AE, ROY M, ABRESCH EC, CAPRARO D, MURPHY AN, NECHUSHTAI R, DIXON JE, JENNINGS PA. MitoNEET is a uniquely folded 2Fe 2S outer mitochondrial membrane protein stabilized by pioglitazone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(36): 14342-7.
- [122] PAPI A, ROCCHI P, FERRERI AM, GUERRA F, ORLANDI M. Enhanced effects of PPARgamma ligands and RXR selective retinoids in combination to inhibit migration and invasiveness in cancer cells. *Oncol Rep* 2009; 21(4): 1083-9.
- [123] PARK KS, CIARALDI TP, ABRAMS-CARTER L, MUDALIAR S, NIKOULINA SE, HENRY RR. PPAR-gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects. *Diabetes* 1997; 46(7): 1230-4.
- [124] PERSHADSINGH HA. Dual Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha/gamma Agonists : In the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. *Treat Endocrinol* 2006; 5(2): 89-99.
- [125] PHILLIPS PJ, TWIGG SM. Oral hypoglycaemics - a review of the evidence. *Aust Fam Physician* 2010; 39(9): 651-3.
- [126] PINELLI A, GODIO C, LAGHEZZA A, MITRO N, FRACCHIOLLA G, TORTORELLA V, LAVECCHIAA, NOVELLINO E, FRUCHART JC, STAELS B, CRESTANI M, LOIODICE F. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling investigation of new chiral fibrates with PPARalpha and PPARgamma agonist activity. *J Med Chem* 2005; 48(17): 5509-19.
- [127] PUIGSERVER P, ADELMANT G, WU Z, FAN M, XU J, O'MALLEY B, SPIEGELMAN BM. Activation of PPARgamma coactivator-1 through transcription factor docking. *Science* 1999; 286(5443): 1368-71.
- [128] QIN C, MORROW D, STEWART J, SPENCER K, PORTER W, SMITH R, 3RD, PHILLIPS T, ABDELRAHIM M, SAMUDIO I, SAFE S. A new class of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) agonists that inhibit growth of breast cancer cells: 1,1-Bis(3'-indolyl)-1-(p-substituted phenyl)methanes. *Mol Cancer Ther* 2004; 3(3): 247-60.
- [129] RACHEK LI, YUZEFOVYCH LV, LEDOUX SP, JULIE NL, WILSON GL. Troglitazone, but not rosiglitazone, damages mitochondrial DNA and induces mitochondrial dysfunction and cell death in human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 240(3): 348-54.
- [130] RAMAN P, JUDD RL. Role of glucose and insulin in thiazolidinedione-induced alterations in hepatic gluconeogenesis. *Eur J Pharmacol* 2000; 409(1): 19-29.
- [131] RAY DM, BERNSTEIN SH, PHIPPS RP. Human multiple myeloma cells express peroxisome proliferator-activated receptor gamma and undergo apoptosis upon exposure to PPARgamma ligands. *Clin Immunol* 2004; 113(2): 203-13.
- [132] RICOTE M, GLASS CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 926-35.
- [133] RICOTE M, LI AC, WILLSON TM, KELLY CJ, GLASS CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391(6662): 79-82.
- [134] ROBYR D, WOLFFE AP, WAHLI W. Nuclear hormone receptor coregulators in action: diversity for shared tasks. *Mol Endocrinol* 2000; 14(3): 329-47.
- [135] SAKAMOTO J, KIMURA H, MORIYAMA S, ODAKA H, MOMOSE Y, SUGIYAMA Y, SAWADA H. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278(3): 704-11.
- [136] SCHEEN AJ. Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? *Drug Saf* 2001; 24(12): 873-88.
- [137] SCHEEN AJ. Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab* 2001; 27(3): 305-13.
- [138] SCHOONJANS K, AUWERX J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355(9208): 1008-10.
- [139] SCHOONJANS K, STAELS B, AUWERX J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1302(2): 93-109.
- [140] SCHUPP M, CLEMENZ M, GINESTE R, WITT H, JANKE J, HELLEBOID S, HENNUYER N, RUIZ P, UNGER T, STAELS B, KINTSCHER U. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005; 54(12): 3442-52.

- [141] SERTZNIG P, SEIFERT M, TILGEN W, REICHRATH J. Present concepts and future outlook: function of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) for pathogenesis, progression, and therapy of cancer. *J Cell Physiol* 2007; 212(1): 1-12.
- [142] SHAH P, MUDALIAR S. Pioglitazone: side effect and safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(2): 347-54.
- [143] SHAO D, RANGWALA SM, BAILEY ST, KRAKOW SL, REGINATO MJ, LAZAR MA. Interdomain communication regulating ligand binding by PPAR-gamma. *Nature* 1998; 396(6709): 377-80.
- [144] SKRUMSAGER BK, NIELSEN KK, MULLER M, PABST G, DRAKE PG, EDSBERG B. Ragaglitazar: the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of a novel dual PPAR alpha and gamma agonist in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(11): 1244-56.
- [145] SRIVASTAVA RA. Evaluation of anti-atherosclerotic activities of PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXR agonists in hyperlipidemic atherosclerosis-susceptible F(1)B hamsters. *Atherosclerosis* 2010; 214(1): 86-93.
- [146] STRAKOVA N, EHRMANN J, BARTOS J, MALIKOVA J, DOLEZEL J, KOLAR Z. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) agonists affect cell viability, apoptosis and expression of cell cycle related proteins in cell lines of glial brain tumors. *Neoplasia* 2005; 52(2): 126-36.
- [147] SUBBARAYAN V, XU XC, KIM J, YANG P, HOQUE A, SABICHI AL, LLANSA N, MENDOZA G, LOGOTHETIS CJ, NEWMAN RA, LIPPMAN SM, MENTER DG. Inverse relationship between 15-lipoxygenase-2 and PPAR-gamma gene expression in normal epithelia compared with tumor epithelia. *Neoplasia* 2005; 7(3): 280-93.
- [148] SUH N, WANG Y, WILLIAMS CR, RISINGSONG R, GILMER T, WILLSON TM, SPORN MB. A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 1999; 59(22): 5671-3.
- [149] SUNDVOLD H, LIEN S. Identification of a novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma promoter in man and transactivation by the nuclear receptor RORalpha1. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287(2): 383-90.
- [150] SUNG B, PARK S, YU BP, CHUNG HY. Modulation of PPAR in aging, inflammation, and calorie restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(10): 997-1006.
- [151] TAN NS, MICHALIK L, DESVERGNE B, WAHLI W. Multiple expression control mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptors and their target genes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 93(2-5): 99-105.
- [152] TERUEL T, HERNANDEZ R, BENITO M, LORENZO M. Rosiglitazone and retinoic acid induce uncoupling protein-1 (UCP-1) in a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent manner in fetal primary brown adipocytes. *J Biol Chem* 2003; 278(1): 263-9.
- [153] THEOCHARIS S, MARGELI A, VIELH P, KOURAKLIS G. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands as cell-cycle modulators. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(6): 545-54.
- [154] TONSTAD S, RETTERSTOL K, OSE L, OHMAN KP, LINDBERG MB, SVENSSON M. The dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist tesaglitazar further improves the lipid profile in dyslipidemic subjects treated with atorvastatin. *Metabolism* 2007; 56(9): 1285-92.
- [155] TONTONOZ P, SPIEGELMAN BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 289-312.
- [156] TOYOTA M, MIYAZAKI Y, KITAMURA S, NAGASAWA Y, KIYOHARA T, SHINOMURA Y, MATSUZAWA Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma reduces the growth rate of pancreatic cancer cells through the reduction of cyclin D1. *Life Sci* 2002; 70(13): 1565-75.
- [157] VAMECQ J, LATRUFFE N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354(9173): 141-8.
- [158] VELLA A, DE GROEN PC, DINNEEN SF. Fatal hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998; 129(12): 1080.
- [159] WANG T, XU J, YU X, YANG R, HAN ZC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in malignant diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58(1): 1-14.
- [160] WANG YX, ZHANG CL, YU RT, CHO HK, NELSON MC, BAYUGA-OCAMPO CR, HAM J, KANG H, EVANS RM. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol* 2004; 2(10): e294.
- [161] WILEY SE, MURPHY AN, ROSS SA, VAN DER GEER P, DIXON JE. MitoNEET is an iron-containing outer mitochondrial membrane protein that regulates oxidative capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(13): 5318-23.

- [162] WILLSON TM, BROWN PJ, STERNBACH DD, HENKE BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43(4): 527-50.
- [163] XU HE, STANLEY TB, MONTANA VG, LAMBERT MH, SHEARER BG, COBB JE, MCKEE DD, GALARDI CM, PLUNKET KD, NOLTE RT, PARKS DJ, MOORE JT, KLIEWER SA, WILLSON TM, STIMMEL JB. Structural basis for antagonist-mediated recruitment of nuclear co-repressors by PPAR-Ralpha. *Nature* 2002; 415(6873): 813-7.
- [164] YANO M, MATSUMURA T, SENOKUCHI T, ISHII N, MURATA Y, TAKETA K, MOTOSHIMA H, TAGUCHI T, SONODA K, KUKIDOME D, TAKUWA Y, KAWADA T, BROWNLEE M, NISHIKAWA T, ARAKI E. Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ Res* 2007; 100(10): 1442-51.
- [165] ZHANG X, YOUNG HA. PPAR and immune system--what do we know? *Int Immunopharmacol* 2002; 2(8): 1029-44.
- [166] ZHANG Y, BAY, LIU C, SUN G, DING L, GAO S, HAO J, YU Z, ZHANG J, ZEN K, TONG Z, XIANG Y, ZHANG CY. PGC-1alpha induces apoptosis in human epithelial ovarian cancer cells through a PPARgamma-dependent pathway. *Cell Res* 2007; 17(4): 363-73.
- [167] ZHU Y, QI C, CALANDRA C, RAO MS, REDDY JK. Cloning and identification of mouse steroid receptor coactivator-1 (mSRC-1), as a coactivator of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gene Expr* 1996; 6(3): 185-95.
- [168] ZIERATH JR, RYDER JW, DOEBBER T, WOODS J, WU M, VENTRE J, LIZ, MCCRARY C, BERGER J, ZHANG B, MOLLER DE. Role of skeletal muscle in thiazolidinedione insulin sensitizer (PPARgamma agonist) action. *Endocrinology* 1998; 139(12): 5034-41.
- [169] ZOETE V, GROSDIDIER A, MICHIELIN O. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 915-25.

*Redaktor prowadzący – Lilla Hryniewiecka*

*Otrzymano: 4.11.2011 r.*

*Przyjęto: 28.11.2011 r.*

*Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka*

*Zakład Immunologii Centrum Biostruktury*

*Warszawski Uniwersytet Medyczny,*

*ul. Chalubińskiego 5,*

*02-004 Warszawa*

*piotr.mrowka@wum.edu.pl; pmroovka@ib.amwaw.edu.pl*

*eliza.glodkowska@wum.edu.pl*

