

PPARs & NÁDORY

PPARs & CANCER

STRAKOVÁ N., EHRMANN J., KOLÁŘ Z.

LABORATOŘ MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE, ÚSTAV PATOLOGIE LF UP OLOMOUČ

Souhrn: PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) jsou jaderné receptory, které patří mezi transkripční faktory a podílejí se na přenosu signálů z cytoplazmy do jádra. PPARs existující v několika isoformách mají charakteristickou strukturu a jsou známy jejich přirozené a syntetické ligandy. PPARs jsou zapojeny do patogeneze nejzávažnějších onemocnění, jako jsou diabetes, ateroskleróza a nádory. V současné době se uvažuje o léčbě některých nádorů prostřednictvím ligandů PPAR, které mohou způsobit např. inhibici proliferace či indukci apoptózy nádorových buněk. Článek podává přehled o nejnovějších poznatcích z oblasti studia role PPARs v karcinogenezi a nastiňuje možné terapeutické implikace.

Klíčová slova: PPARs, jaderné receptory, ligandy, karcinogeneze, léčba

Summary: PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) are nuclear receptors belonging to transcription factors that participate in the transmission of signals from cytoplasm to nucleus. They have several isoforms with characteristic structure and some of their natural and synthetic ligands have been identified. PPARs contribute to the pathogenesis of serious illnesses such as diabetes, atherosclerosis and tumors. Current thinking centers on the use of PPAR ligand in the treatment of some tumors through modifying the inhibition of proliferation or induction of apoptosis in tumor cells. This review focuses on carcinogenesis and it describes their potential therapeutic implications.

Key words: PPARs, nuclear receptors, ligands, carcinogenesis, treatment

JADERNÉ HORMONÁLNÍ RECEPTORY

Jaderné hormonální receptory jsou ligandem aktivované transkripční faktory, které se podílejí na přenosu signálů z cytoplazmy do jádra. Tyto receptory hrají významnou roli během buněčné signalizace. Lidský genom obsahuje 47 poznaných jaderných receptorů (Yong et al. 2003). Rodina jaderných receptorů zahrnuje receptory pro klasické steroidní hormony, jako jsou estrogeny, androgeny, glukokortikoidy, T3/T4 thyroïdní hormony, retinoidy a vitamin D3. Další skupinu představují receptory aktivované meziprodukty lipidového metabolismu, jako jsou například mastné kyseliny, leukotrieny, prostaglandiny, deriváty cholesterolu, žlučové kyseliny nebo deriváty benzoátu (Privalsky et al. 2004). Receptory pro tyto ligandy jsou označovány jako "adoptované orphan" receptory, protože jejich přirozené nebo syntetické ligandy již byly objeveny (Yong et al. 2003). Příkladem jsou PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), LXRs (Liver X Receptors) a FXRs (Farnesoid X Receptors). Třetí skupinou jaderných receptorů jsou "orphan" receptory (Privalsky et al. 2004; Escriva et al. 2000). Přirozené ligandy těchto receptorů zatím nebyly identifikovány. Pravděpodobně se jedná o produkty intracelulárního metabolismu, které se běžně vyskytují v buňkách (Aranda et al. 2001). "Orphan" receptory byly objeveny zhruba před 10 lety a zahájily éru tzv. reverzní endokrinologie, při níž byly vyhledány nové hormony a jiné účinné látky, jako například 9-cis retinová kyselina, která je ligandem pro některé členy rodiny RXR (Retinoid X Receptor) (Kliwer et al. 1999).

STRUKTURA JADERNÝCH RECEPTORŮ

Rodina steroidních a retinoidních receptorů se vyznačuje vysokou homologií. Struktura všech jaderných receptorů se skládá z 6 domén: AF-1 (A/B), doména vázící DNA (DBD), oblast čepu, doména vázající ligand (LBD), AF-2. Vývojově nejsta-

bilnější je centrální DBD, která se skládá ze dvou zinkových prstů. Tyto zinkové prsty jsou typickým znakem jaderných receptorů a nejsou přítomny u ostatních proteinů vážících se k DNA (Mangelsdorf et al. 1995). V každé DBD jaderných receptorů lze nalézt devět cysteinů. Spojovací oblasti mezi DBD a C-koncovou doménou receptoru vázající ligand (LBD) je oblast čepu (doména D) (Escriva et al. 2000). Tato oblast čepu je významná pro vazbu kofaktorů a pro udržení konformace receptoru. C-koncová vývojově mírně nestabilní doména (LBD) umožňuje specifickou aktivaci receptoru v přítomnosti ligandu. LBD působí jako molekulární prepínač receptoru do transkripčně aktivního stavu (Mangelsdorf et al. 1995).

PPAR (PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR)

PPAR jsou jaderné receptory, které jsou aktivované proliferátory peroxizomů (Issemann a Green 1990). Peroxizomy jsou malé kulaté buněčné organely lokalizované v blízkosti endoplazmatického retikula, které se účastní syntézy glykolipidů, cholesterolu a žlučových kyselin. Kryší a myší jaterní peroxizomy jsou stimulovány skupinou látek, které se souhrnně označují jako proliferátory peroxizomů (Cimini et al. 2000; Heuvel et al. 1999; Chattopadhyay et al. 2000).

Proliferátory peroxizomů (PP) jsou látky, které nejen zvyšují počet a velikost jaterních peroxizomů, ale také indukují enzymy metabolismu mastných kyselin, jako jsou oxidáza acetylkoenzymu A a cytochrom P450-A1. Pokusy na kryších ukázaly, že PP jsou hepatokarcinogenní látky. Ashby se spolupracovníky (1994) našli významný vztah mezi opakovanou aplikací široké škály asi 70 PP a vznikem nádorů jater u potkanů. PP ovlivňují proliferaci buněk, a tím podporují růst nádoru. PP jsou označovány za negenotoxické karcinogeny neboť tyto látky nevedou k přímému poškození DNA (Reddy et al. 1983). Jedná se o strukturálně různorodou skupinu látek,

které ve své struktuře obsahují dlouhý hydrofobní řetězec a zbytek karboxylové kyseliny nebo jejího esteru. PP jsou látky příbuzné mastným kyselinám (Heuvel et al. 1999). Mezi proliferátory peroxizomů patří hypolipidemika, deriváty ftalátů, herbicidy, plasticidy, některé steroidy, apod. (Rokos et al. 1997).

Receptory, které jsou aktivované právě proliferátory peroxizomů byly označeny jako PPAR (Issemann a Green 1990). PPAR hrají roli v mnoha fyziologických procesech, jako jsou metabolismus lipidů a lipoproteinů, rovnováha glukózy, diferenciace buněk atd. (Blanquart et al. 2003). PPAR α reguluje katabolismus lipidů a PPAR γ jejich anabolismus. Aktivace PPAR α proliferátory peroxizomů vede k vývoji nádorů jater u myši a potkanů, ačkoliv u lidí tento proces nebyl pozorován, což je zřejmě dáno jednak nižší hladinou mRNA PPAR v játrech u lidí, než jak je tomu u myši a potkanů a nebo delecí exonu 6 ve frakci lidské mRNA (Collett et al. 2000).

PPAR je jaderným receptorem, který je schopen přenášet signály odvozené od lipofilních faktorů (například hormony, vitaminy, mastné kyseliny) do genomu. Stejně jako ostatní jaderné receptory, také PPAR jsou transkripční faktory aktivované ligandy. PPAR tvoří dimer s RXR a vzniklý komplex PPAR/RXR se váže k „hormon responsibilnímu elementu“ PPRE (Peroxisome Proliferator Response Element). PPRE se nachází například v promotoru genu pro lipoproteinovou lipázu, proto některé ligandy (fibráty, thiazolidindiony) regulují hladinu lipidů právě prostřednictvím LPL (Chinetti et al. 1998). Dále se PPRE nachází v apoE/apoCI, čímž ligandy PPAR regulují expresi apolipoproteinu E. Tím lze vysvětlit antiaterosklerotický efekt TZD (Galetto et al. 2001). Obecně lze říci, že cílovými geny, které jsou regulovány pomocí PPAR, jsou růstové regulátory, geny účastnící se transportu a hromadění lipidů, modulace imunitního systému, zrání buněk, apod. (Bull et al. 2003).

PPAR se vyskytuje ve 3 izoformách α , β , γ . Dále pak rozeznáváme subtypy PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3, které se liší svým 5' koncem a jsou kontrolovány svým vlastním promotorem. Isoformy PPAR jsou kódovány různými geny a vyznačují se rozlišnou tkáňovou specifiitou. Zvýšená exprese PPAR byla nalezena v mnoha nádorových buněčných liniích, a to v mozkových, plicních a prostatických buněčných liniích, dále pak v liniích odvozených od nádorů mléčné žlázy, žaludku a tlustého střeva (Chattopadhyay et al. 2000; Collet et al. 2000; Mueller et al. 1998; Takahashi et al. 1999; Blanquart et al. 2003).

PŘIROZENÉ LIGANDY PPAR α

Agonisté PPAR jsou faktory zvyšující transkripční aktivitu receptorů. Mezi přirozené ligandy PPAR α patří, mimo výše zmíněných proliferátorů peroxizomů, také esenciální mastné kyseliny (kyselina palmitová, stearová, olejová, arachidonová, linoleová, linolová apod.). Dále pak některé eikosanoidy, jako například 5,8,11,14-eikosatetraenová kyselina (ETYA), 8(S)-hydroxyeikosatetraenová kyselina (8(S)-HETE), prostaglandin A₂ (PGA₂), leukotrien B₄, atd. (Ehrmann et al. 2002).

PŘIROZENÉ LIGANDY PPAR γ A PPAR δ

Přirozenými ligandy PPAR γ jsou polynenasycené mastné kyseliny a jejich deriváty jako je 13-hydroxyoktadecadenová kyselina (13-HODE), 15-hydroxyeikosatetraenová kyselina (15-HETE), dále tetradecylthiooctová kyselina (TTA), 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) nebo prostaglandin D₂ (PGD₂) (Ehrmann et al. 2002). Mezi přírodní ligandy PPAR δ patří prostacykliny (Chen et al. 2003).

SYNETICKÉ LIGANDY PPAR α

Podobně jako přirozené ligandy, tak i syntetické ligandy aktivují receptory PPAR, to znamená, že převádějí tyto receptory do transkripčně aktivních forem. Nejstudovanější skupinou

ligandů PPAR α jsou fibráty (Willson a Wahli 1997). Dále pak existuje celá řada nových ligandů PPAR α , jako například kyselina pseudolarová (PLAB) (Jaradat et al. 2002), WY 14643 (Heuvel et al. 1999), GW9578 (Miyahara et al. 2000).

SYNETICKÉ LIGANDY PPAR γ

Syntetickými ligandy PPAR γ jsou například thiazolidindiony (TZD). Jedná se látky, které snižují koncentraci glukózy v krvi, snižují glykosylovaný podíl hemoglobinu a hladinu inzulínu v séru. Tyto účinky zvyšují citlivost k inzulínu. Samotná sekrece inzulínu však jimi není ovlivněna. TZD dále snižují hladinu glukózy v plazmě a snižují krevní tlak. Pro svůj anti-diabetický účinek užívalo TZD v roce 2000 víc jak milion pacientů s diabetem II. typu (Houseknecht et al. 2002; Schoonjans a Auwerx 2000). Mezi TZD se řadí ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon, englitazon, darglitazon, isaglitazon (Etgen a Mantlo 2003; Takahashi et al. 1999; Parker 2002). TZD významně ovlivňují metabolismus lipidů. Tuková tkáň je hlavním místem účinku TZD. Tyto látky zvyšují adipogenezi, a tím snižují hladinu volných mastných kyselin v krvi. Jejich pokles blokuje transport tuků do svalů, a tím se zlepšuje citlivost svalových buněk k inzulínu (Schoonjans a Auwerx 2000).

Stejně jak je tomu u PPAR α , tak i v případě PPAR γ existuje mnoho dalších nových ligandů, jako například oxidované alkoil-fosfolipidy (Azelaoyl-PAF nebo PAz-PC), GW1929, LY-171833, GI262570 (Gampe et al. 2000), BRL49653 (Miyahara et al. 2000), GW00072, ibuprofen, indometacin. PPAR γ má velkou ligand vázící doménu, což vysvětluje široké spektrum ligandů tohoto receptoru (Ricote et al. 1999).

DUÁLNI AGONISTÉ

Duální agonisté jsou ligandy, které současně aktivují více izoform PPAR. Duální agonisté PPAR α / γ nabízejí zajímavé terapeutické využití. Tyto látky mohou jak snižovat hladinu glukózy, tak omezovat vznik a vývoj aterosklerózy. Duálním agonistou, který aktivuje jak PPAR α , tak i PPAR γ , je hypolipidemikum WY 14643 (Heuvel et al. 1999; Miyahara et al. 2000).

ANTAGONISTÉ PPAR

Látky, které blokují účinek agonistů a následně receptorů se označují jako antagonisté. Syntetickými antagonisty PPAR α jsou S.A.0204, GW6471, MK 886 a RU 486 (Margareto et al. 2002). Mezi antagonisty PPAR γ patří BADGE (Biphenol A Diglycidil Eter), PD 068235, SR-202, diclofenac, T00T0907, nimesulid a GW9662 (2-chloro-5-nitrobenzimid). Tyto látky blokují indukci transkripční aktivity TZD inhibiční vazby koaktivátorů k receptoru, čímž antagonisté blokují adipogenezi. Antagonisté nám mohou usnadnit vysvětlení významu PPAR u metabolických onemocnění (Rieusset et al. 2002).

AKTIVACE A DEGRADACE PPAR

Mechanismy, kterými dochází k regulaci transkripční aktivity PPAR jsou fosforylace a ubikvitinace PPAR (Blanquart et al. 2003). Za fosforylaci PPAR jsou zodpovědné MAP (Mitogen Activated Protein kinase) kinázy. Kato se spolupracovníky (1995) prokázali, že MAP kinázy fosforylují ER. Obecně fosforylace receptoru koreluje se zvýšením transkripční aktivity receptoru. Stejně jak je tomu u ER, PR a RXR, tak i u PPAR je fosforylace klíčovým faktorem regulace jejich transkripční aktivity. U PPAR γ je tomu opačně. Obecně lze konstatovat, že PPAR γ je fosfoprotein, jehož fosforylace vede k poklesu transkripční aktivity (Blanquart et al. 2003). Aktivita jaderných receptorů je dále regulována ubikvitin-proteazomovým degračním systémem. K degradaci proteinů dochází po vazbě ubikvitinu k lyzinovým zbytkům. Takto modifikované proteiny jsou následně degradovány v proteazomech. K ubikvitinaci dochází po změně polohy AF-2 helixu v PPAR γ , ke které

dochází po vazbě ligandu a korepresoru, k receptoru (Blanc et al. 2003).

VÝZNAM PPAR VE FYZIOLOGII A PATOLOGII

Všechny skupiny jaderných receptorů se podílejí na přenosu signálů z cytoplazmy do jádra, čímž zasahují do regulace transkripce klíčových genů (Houseknecht et al. 2002). Existuje řada důkazů, že skupina jaderných receptorů PPAR je zapojena do patogeneze nejzávažnějších onemocnění, jako jsou diabetes, ateroskleróza a nádory (Kersten et al. 2000).

HEPATOKARCINOGENEZE HLODAVCŮ

Prokázalo se, že PP u hlodavců způsobují oxidativní stres a zvýšenou proliferaci doprovázenou poklesem apoptózy, čímž přispívají k vývoji hepatocelulárního adenomu a karcinomu (Cattley a Popp 1989). Marsman se spolupracovníky (1988) u potkanů prokázali, že vznik karcinomu jater účinkem PP je dán zvýšenou syntézou DNA.

Epidemiologické studie lidí, kteří dlouhodobě užívali PP (například fibráty) neprokázaly zvýšené riziko vzniku nádorů jater. Výjimkou je troglitazon, kde hepatokarcinogenní účinek byl prokázán (Ashby et al. 1994). Poškození jater je pravděpodobně výsledkem hypersenzitivní reakce k troglitazonu. U ostatních TZD nebyla jaterní toxicita prokázána, ale doporučuje se sledování jaterních enzymů před zahájením a v průběhu aplikace léků.

Hepatokarcinogeneze u hlodavců může souviset s tím, že některá hypolipidemika (klofibrát, ciprofibrát) zvyšují transkripci proto-onkogenů c-myc, c-Ha-ras (Cherkaoui Malki et al. 1990). Dalším možným vysvětlením je lokalizace katalázy, enzymu který metabolizuje H₂O₂. Kataláza se u hlodavců vyskytuje v peroxizomech, zatímco u lidí se nachází většinou v cytoplazmě, což u lidí snižuje oxidační stres. Dále hlodavci mají jednak vyšší hladinu mRNA PPAR a navíc se tento receptor u hlodavců váže k DNA s vyšší afinitou (Lake 1995).

Výsledky studií na lidských buněčných liniích odvozených od nádoru jater prokázaly, že 15d-PGJ₂ (15-deoxy-prostaglandin J₂) a troglitazon snižují syntézu DNA, zastavují buněčný cyklus ve fázi G₀/G₁ a aktivují apoptotickou signální dráhu (Li et al. 2003).

PPAR A ANGIOGENEZE

PPAR γ je exprimován ve vysoké hladině v proliferujícím nádorovém endotelu. Systematické podávání nižších dávek rosiglitazonu snižuje angiogenezi. Rosiglitazon inhibuje angiogenezi jak přímo inhibicí růstu endoteliálních buněk, tak nepřímou, a to poklesem růstových faktorů VEGR (Vascular Endothelial Cell Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor). Navíc rosiglitazon brání invazivnímu růstu nádorových buněk a jejich pronikání do cév, stejně jako inhibuje aktivitu MMP (Matrix Metalloproteinase) (Panigrahy et al. 2002; Tsubouchi et al. 2000). PPAR také antagonizují účinek angiotenzinu II (Schiffirin et al. 2003).

PPAR A NÁDORY

Ukázalo se, že PPAR jsou také zapojeny do vývoje nádorů (Heuvel 1999). Proto se v současné době uvažuje o léčbě nádorů prostřednictvím ligandů PPAR, které inhibují proliferaci a indukují apoptózu (Elstner et al. 2002). Bylo také zjištěno, že ke vzniku nádorů přispívají somatické mutace PPAR. Jednou z mutací PPAR γ , která ovlivňuje diferenciaci epitelálních buněk, je mutace LBD v kodonu 422 (Gupta et al. 2003). Tyto výsledky svědčí o tom, že PPAR γ se chová jako nádorový supresor a jeho ligandy by proto mohly být potenciálně využity v protinádorové terapii. Zjistilo se také, že primární i metastatická ložiska nádorů mléčné žlázy exprimují receptor PPAR γ . TZD v těchto buňkách způsobují výraznou akumulaci lipidů, změny exprese genů související s vyšší diferenciací, nižší malignitou a poklesem rychlosti růstu (Mueller et al. 1998). Clay se spolupracovníky (1999) zjistili, že 15d-PGJ₂ inhibuje

proliferaci, blokuje vstup buněk do fáze S a vede u buněčných liniích odvozených od nádorů mléčné žlázy k indukci apoptózy. Naopak aktivace PPAR α v lidských buněčných liniích odvozených od nádorů mléčné žlázy vede ke stimulaci proliferace buněk (Suchanek et al. 2002). Mehta se spolupracovníky (2000) popsali inhibici proliferace buněčných linií odvozených od nádorů mléčné žlázy po aplikaci troglitazonu spolu s ligandy RXR nebo RAR. Synergický efekt nebyl závislý na expresi p53, Bag-1, Bcl-2 a ER α . Nejeefektivnější kombinací bylo použití troglitazonu spolu s 9-cis-retinovou kyselinou, a to obzvláště u buněčných linií, které exprimují p27^{Kip1} a BRCA1. Apoptóza byla pozorována pouze u linií, které mají vysokou hladinu Bcl-2 (Elstner et al. 2002). Pioglitazon, rosiglitazon a 15d-PGJ₂ snižují invazivitu nádorových buněk mléčné žlázy (Liu et al. 2003). Sarraf se spolupracovníky (1999) prokázali spojení mezi nádory tlustého střeva a mutací PPAR γ , která vede ke ztrátě funkce receptoru. Ligandy PPAR γ (rosiglitazon, troglitazon a 15d-PGJ₂) snižují růst nádorových buněk tlustého střeva. U myši s nemutovaným genem pro APC (Adenomatosis Polyposis Coli) funguje PPAR jako nádorový supresor (Bull et al. 2003). Campbell se spolupracovníky (2003) zjistili, že alfa a gama izoforma vitamínu E (α -tokoferol, γ -tokoferol) zvyšují v lidských buněčných liniích odvozených od nádoru tlustého střeva expresi mRNA i proteinu PPAR γ . PPAR γ indukují apoptózu nádorových buněk střeva, snižuje expresi cyklooxygenázy 2 (COX 2), která podporuje vznik nádorů trávicího traktu (Yang a Frucht 2001). Ligandy PPAR γ (15d-PGJ₂, rosiglitazon) inhibují růst karcinomu pankreatu *in vivo* a *in vitro*. K prohloubení účinku dochází při současné aplikaci ligandu PPAR γ a RXR α (Dong et al. 2003). Han se spolupracovníky (2003) prokázali, že 15d-PGJ₂ a troglitazon aktivaci dráhy p53 inhibují růst buněk odvozených od nádoru žlučových cest, tím že aktivují dráhu p53. Ligandy PPAR γ také indukují apoptózu u transformovaných T-buněk (Harris a Phipps 2002). Hase se spolupracovníky (2002) zjistili, že ligandy PPAR γ , jako jsou troglitazon, pioglitazon a 15d-PGJ₂ mají antiproliferační efekt na testikulární nádorové buněčné linie. Exprese PPAR γ je u buněk hypofýzy omezena na buňky, které sekretují ACTH (adrenokortikotropní hormon). Nádorové buňky hypofýzy exprimují vyšší hladinu PPAR γ než buňky nenádorové. Troglitazon nebo rosiglitazon zastavují buňky ve fázi G₀/G₁ buněčného cyklu, což nabízí nové možnosti léčby Cushingova syndromu (Heaney et al. 2002). Troglitazon a pioglitazon snižují proliferaci promyelotických leukemických buněčných linií HL60. Analýza buněčného cyklu ukázala, že TZD indukují zástavu cyklu ve fázi G₀/G₁ a vedou k apoptóze. Synergický efekt byl pozorován při současné aplikaci ligandů PPAR γ a RXR (Hirase et al. 1999). Bezafibrát a gemfibrozil snižují proliferaci některých lidských leukemických buněčných liniích (Scatena et al. 1999). U 30 % pacientů s nádorem prostaty byla detekována delece v oblasti 3p25, která nese gen pro PPAR γ (Rosen a Spiegelman 2001). Kubota se spolupracovníky (1998) zjistili, že troglitazon má na prostatické nádorové buněčné linie závislé na androgenech antiproliferativní efekt a že snižuje hladinu PSA (Prostatický Sérový Antigen), která koreluje s velikostí nádoru prostaty. Hisatake se spolupracovníky (2000) prokázali, že troglitazon inhibuje schopnost androgenů aktivovat promotor genu pro PSA, a tím snižuje jeho hladinu. Troglitazon má tedy antiandrogenový účinek. Účinnějším TZD se jeví být rosiglitazon (Mueller et al. 2000). Experimenty na myším modelu neprokázaly vliv heterozygotní nebo homozygotní delece na vývoj nádorů prostaty (Saez et al. 2003). Collett se spolupracovníky (2000) našli signifikantní vztah mezi dráhou AR a PPAR. Zjistili, že androgeny snižují expresi PPAR. Tento účinek je pak blokovan antiandrogeny, což dokazuje propojení těchto dvou signálních drah. V buněčných liniích odvozených od nádoru prostaty LNCaP dochází vlivem androgenů ke stimulaci lipogenních enzymů, a tím k hromadění kapének lipidů v buňkách. Exprese mRNA PPAR α byla zaznamenána pouze

v cytoplazmě prostatických epiteliálních buněk. U benigních lézí prostaty nebyl PPAR α detekován, nebo jen velmi slabě. Androgenový receptor ovlivňuje dráhu PPAR pravděpodobně přes společné koaktivátory. Kim se spolupracovníky (2003) dokázali, že lidské neuroblastomové buňky exprimují PPAR γ a že 15d-PGJ₂ inhibuje buněčný růst a indukuje apoptózu. Ligandy PPAR γ , jako je 15d-PGJ₂ a ciglitazon, snižují proliferaci a indukují apoptózu v lidských buněčných liniích odvozených od melanomu (Placha et al. 2003). Troglitazon zvyšuje expresi genů, které jsou zapojeny do terminální diferenciace adipocytů. U pacientů s liposarkomem po léčbě troglitazonem dochází k indukci buněčné diferenciace a zastavení proliferace buněk (Demetri et al. 1999). Inoue se spolupracovníky (2001) prokázali, že nádorové buňky ledvin nesou receptor PPAR γ . Navíc že 15d-PGJ₂, troglitazon a pioglitazon inhibují růst buněčných linií odvozených od karcinomu ledvin. Novým terapeutickým přístupem může být indukce terminální diferenciace u lidských nádorů pomocí ligandů PPAR γ . PPAR γ je vysoce exprimován v nádorových buňkách žaludku a ligandy tohoto receptoru (troglitazon, 15d-PGJ₂) inhibují růst nediferencovaných nádorových buněk žaludku a indukují jejich apoptózu (Takahashi et al. 1999). Tsubouchi se spolupracovníky (2000) prokázali expresi PPAR α a PPAR γ v buněčných liniích odvozených od nádorů plic. K inhibici buněčného růstu a indukci apoptózy dochází v plicních nádorových buňkách pouze účinně

kem troglitazonu, ciglitazonu nebo 15d-PGJ₂ (ligandy PPAR γ), nikoli však účinkem bezafibrátu (ligand PPAR α) (Tsubouchi et al. 2000). Ciglitazon také podporuje diferenciaci buněk nemalobuněčného karcinomu plic (Wick et al. 2002). Růst neoplastických buněk představuje poruchu rovnováhy mezi proliferací, apoptózou a diferenciací buněk. U normálních buněk je diferenciace provázána zástavou proliferace. Léčba nádorových onemocnění indukci buněčné diferenciace proto může být zajímavou alternativou. V klinické praxi se při terapeutické indukci diferenciace nejčastěji setkáváme s aplikací all-trans retinové kyseliny (ATRA). ATRA je ligandem RAR, který je schopen podpořit diferenciace maligních buněk, např. akutní promyeocytární leukémie (Demetri et al. 1999). Ligandy PPAR γ blokují proliferaci a podporují diferenciaci buněk. Tyto látky tedy mohou být využity ke zpomalení proliferace a dediferenciace nádorových buněk regulací aktivity transkripčních faktorů E2F/DP (Heuvel et al. 1999). V současné době existují jasné důkazy o tom, že PPAR γ zabraňuje nádorové transformaci buněk a je účinným inhibitorem jejich angiogeneze (Murphy et al. 2000).

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/8370-3. Omlouváme se, že z důvodů limitace literárních odkazů nebylo možné uvést celou řadu zajímavých prací, které se týkají této problematiky.

Literatura

1. Yong L., Lambert M.H., Xu H.E. Activation of nuclear receptors: a perspective from structural genomics. *Structure* 11: 741-46 (2003).
2. Privalsky M.L. The role of corepressors in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. *Annu Rev Physiol* 66: 315-60 (2004).
3. Escriva H., Delaunay F., Laudet V. Ligand binding and nuclear receptor evolution. *Bioessays* 22: 717-27 (2000).
4. Aranda A., Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81: 1269-304 (2001).
5. Kliewer S.A., Lehmann J.M., Willson T.M. Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse. *Science* 284: 757-60 (1999).
6. Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M., Herrlich P., Schutz G., Umesono K., Blumberg B., Kastner P., Mark M., Chambon P. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83: 835-9 (1995).
7. Issemann I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347: 645-50 (1990).
8. Cimini A., Cristiano L., Bernardo A., Farioli-Vecchioli S., Stefanini S., Ceru M.P. Presence and inducibility of peroxisomes in a human glioblastoma cell line. *Biochim Biophys Acta* 1474: 397-409 (2000).
9. Vanden Heuvel J.P. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and carcinogenesis. *Toxicol Sci* 47: 1-8 (1999).
10. Chattopadhyay N., Singh D.P., Heese O., Godbole M.M., Sinohara T., Black P.M., Brown E.M. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human astrocytic cells: PPAR γ agonists as inducers of apoptosis. *J Neurosci Res* 61: 67-74 (2000).
11. Marsman D.S., Cattley R.C., Conway J.G., Popp J.A. Relationship of hepatic peroxisome proliferation and replicative DNA synthesis to the hepatocarcinogenicity of the peroxisome proliferators di(2-ethylhexyl)phthalate and [4-chloro-(6-2,3-xylylidino)-2-pyrimidinylthio]acetic acid (Wy-14,643) in rats. *Cancer Res* 48: 6739-44 (1988).
12. Cattley R.C., Popp J.A. Differences between the promoting activities of the peroxisome proliferator WY-14,643 and phenobarbital in rat liver. *Cancer Res* 49: 3246-51 (1989).
13. Ashby J., Brady A., Elcombe C.R., Elliott B.M., Ishmael J., Odum J., Tugwood J.D., Kettle S., Purchase I.F. Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 13 Suppl 2: 1-117 (1994).
14. Reddy J.K., Scarpelli D.G., Subbarao V., Lalwani N.D. Chemical carcinogens without mutagenic activity: peroxisome proliferators as a prototype. *Toxicol Pathol* 11: 172-80 (1983).
15. Rokos C.L., Ledwith B.J. Peroxisome proliferators activate extracellular signal-regulated kinases in immortalized mouse liver cells. *J Biol Chem* 272: 13452-7 (1997).
16. Blanquart C., Barbier O., Fruchart J.C., Staels B., Glineur C. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 85: 267-73 (2003).
17. Collett G.P., Betts A.M., Johnson M.I., Pulimood A.B., Cook S., Neal D.E., Robson C.N. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is an androgen-responsive gene in human prostate and is highly expressed in prostatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 6: 3241-8 (2000).
18. Chinetti G., Grigolio S., Antonucci M., Torra I.P., Delerive P., Majd Z., Fruchart J.C., Chapman J., Najib J., Staels B. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 273: 25573-80 (1998).

19. Galetto R., Albajar M., Polanco J.I., Zakin M.M., Rodriguez-Rey J.C. Identification of a peroxisome-proliferator-activated-receptor response element in the apolipoprotein E gene control region. *Biochem J* 357: 521-7 (2001).
20. Bull A.W. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colon cancer and inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 127: 1121-3 (2003).
21. Mueller E., Sarraf P., Tontonoz P., Evans R.M., Martin K.J., Zhang M., Fletcher C., Singer S., Spiegelman B.M. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR gamma. *Mol Cell* 1: 465-70 (1998).
22. Takahashi N., Okumura T., Motomura W., Fujimoto Y., Kawabata I., Kohgo Y. Activation of PPAR γ inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cells. *FEBS Lett* 455: 135-9 (1999).
23. Ehrmann J. J.r., Vavrusova N., Collan Y., Kolar Z. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in health and disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 146: 11-4 (2002).
24. Chen Y.E., Fu M., Zhang J., Zhu X., Lin Y., Akinbami M.A., Song Q. Peroxisome proliferator-activated receptors and the cardiovascular system. *Vitam Horm* 66: 157-88 (2003).
25. Willson T.M., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Curr Opin Chem Biol* 1: 235-41 (1997).
26. Jaradat M.S., Noonan D.J., Wu B., Avery M.A., Feller D.R., Jardat M.S. Pseudolaric acid analogs as a new class of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Planta Med* 68: 667-71 (2002).
27. Miyahara T., Schrum L., Rippe R., Xiong S., Yee HF Jr., Motomura K., Anania F.A., Willson T.M., Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem* 275: 35715-22 (2000).
28. Murphy G.J., Holder J.C. PPAR-gamma agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 21: 469-74 (2000).
29. Houseknecht K.L., Cole B.M., Steele P.J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: a review. *Domest Anim Endocrinol* 22: 1-23 (2002).
30. Schoonjans K., Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 355: 1008-10 (2000).
31. Etgen G.J., Mantlo N. PPAR ligands for metabolic disorders. *Curr Top Med Chem* 3: 1649-61 (2003).
32. Takahashi N., Okumura T., Motomura W., Fujimoto Y., Kawabata I., Kohgo Y. *FEBS Lett* 16: 135-9 (1999).
33. Parker J.C. Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Adv Drug Deliv Rev* 54: 1173-97 (2002).
34. Gampe RT Jr., Montana V.G., Lambert M.H., Miller A.B., Bledsoe R.K., Milburn M.V., Kliewer S.A., Willson T.M., Xu H.E. Asymmetry in the PPAR γ /RXR α crystal structure reveals the molecular basis of heterodimerization among nuclear receptors. *Mol Cell* 5: 545-55 (2000).
35. Ricote M., Huang J.T., Welch J.S., Glass C.K. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) as a regulator of monocyte/macrophage function. *J Leukoc Biol* 66: 733-9 (1999).
36. Margareto J., Rivero I., Monge A., Aldana I., Marti A., Martinez J.A. Changes in UCP2, PPAR γ 2, and c/EBP α gene expression induced by a neuropeptide Y (NPY) related receptor antagonist in overweight rats. *Nutr Neurosci* 5: 13-7 (2002).

37. Rieusset J., Touri F., Michalik L., Escher P., Desvergne B., Niesor E., Wahli W. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol* 16: 2628-44 (2002).
38. Kato S., Endoh H., Masuhiro Y., Kitamoto T., Uchiyama S., Sasaki H., Masushige S., Gotoh Y., Nishida E., Kawashima H. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 270: 1491-4 (1995).
39. Kersten S., Desvergne B., Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 405: 421-4 (2000).
40. Cherkaoui Malki M., Lone Y.C., Corral-Debrinski M., Latruffe N. Differential proto-oncogene mRNA induction from rats treated with peroxisome proliferators. *Biochem Biophys Res Commun* 173: 855-61 (1990).
41. Lake B.G. Mechanisms of hepatocarcinogenicity of peroxisome-proliferating drugs and chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35: 483-507 (1995).
42. Li M.Y., Deng H., Zhao J.M., Dai D., Tan X.Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit cell growth and induce apoptosis in human liver cancer BEL-7402 cells. *World J Gastroenterol* 9: 1683-8 (2003).
43. Panigrahy D., Singer S., Shen L.Q., Butterfield C.E., Freedman D.A., Chen E.J., Moses M.A., Kilroy S., Duensing S., Fletcher C., Fletcher J.A., Hlatky L., Hahnfeldt P., Folkman J., Kaipainen A. PPARgamma ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. *J Clin Invest* 110: 923-32 (2002).
44. Tsubouchi Y., Sano H., Kawahito Y., Mukai S., Yamada R., Kohno M., Inoue K., Hla T., Kondo M. Inhibition of human lung cancer cell growth by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 270:400-5 (2000).
45. Schiffrin E.L., Amiri F., Benkirane K., Iglarz M., Diep Q.N. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension. *Hypertension* 42: 664-8 (2003).
46. Elstner E., Williamson E.A., Zang C., Fritz J., Heber D., Fenner M., Possinger K., Koeffler H.P. Novel therapeutic approach: ligands for PPARgamma and retinoid receptors induce apoptosis in bcl-2-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 74: 155-65 (2002).
47. Gupta R.A., Sarraf P., Mueller E., Brockman J.A., Prusakiewicz J.J., Eng C., Willson T.M., DuBois R.N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated differentiation: a mutation in colon cancer cells reveals divergent and cell type-specific mechanisms. *J Biol Chem* 278: 22669-77 (2003).
48. Hisatake J.I., Ikezoe T., Carey M., Holden S., Tomoyasu S., Koeffler H.P. Down-Regulation of prostate-specific antigen expression by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human prostate cancer. *Cancer Res* 60: 5494-8 (2000).
49. Clay C.E., Namen A.M., Atsumi G., Willingham M.C., High K.P., Kute T.E., Trimboli A.J., Fonteh A.N., Dawson P.A., Chilton F.H. Influence of J series prostaglandins on apoptosis and tumorigenesis of breast cancer cells. *Carcinogenesis* 20: 1905-11 (1999).
50. Suchanek K.M., May F.J., Robinson J.A., Lee W.J., Holman N.A., Monteith G.R., Roberts-Thomson S.J. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. *Mol Carcinog* 34: 165-71 (2002).
51. Mehta R.G., Williamson E., Patel M.K., Koeffler H.P. A ligand of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, retinoids, and prevention of preneoplastic mammary lesions. *J Natl Cancer Inst* 92: 418-23 (2000).
52. Liu H., Zang C., Fenner M.H., Possinger K., Elstner E. PPARgamma ligands and ATRA inhibit the invasion of human breast cancer cells in vitro. *Breast Cancer Res Treat* 79: 63-74 (2003).
53. Sarraf P., Mueller E., Smith W.M., Wright H.M., Kum J.B., Aaltonen L.A., de la Chapelle A., Spiegelman B.M., Eng C. Loss-of-function mutations in PPAR gamma associated with human colon cancer. *Mol Cell* 3: 799-804 (1999).
54. Bull A.W. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colon cancer and inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 127: 1121-1123 (2003).
55. Campbell S.E., Stone W.L., Whaley S.G., Qui M., Krishnan K. Gamma (gamma) tocopherol upregulates peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma (gamma) expression in SW 480 human colon cancer cell lines. *BMC Cancer* 3: 25 (2003).
56. Yang W.L., Frucht H. Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 22: 1379-83 (2001).
57. Dong Y.W., Wang X.P., Wu K., Wu L.Y., Zhang R.L. [Regulatory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on the growth of pancreatic carcinoma] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 42: 479-82 (2003).
58. Han C., Demetris A.J., Michalopoulos G.K., Zhan Q., Shelhamer J.H., Wu T. PPARgamma ligands inhibit cholangiocarcinoma cell growth through p53-dependent GADD45 and p21 pathway. *Hepatology* 38: 167-77 (2003).
59. Harris S.G., Phipps R.P. Prostaglandin D(2), its metabolite 15-d-PGJ(2), and peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonists induce apoptosis in transformed, but not normal, human T lineage cells. *Immunology* 105: 23-34 (2002).
60. Hase T., Yoshimura R., Mitsuhashi M., Segawa Y., Kawahito Y., Wada S., Nakatani T., Sano H. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in human testicular cancer and growth inhibition by its agonists. *Urology* 60: 542-7 (2002).
61. Heaney A.P., Fernando M., Yong W.H., Melmed S. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nat Med* 8: 1281-7 (2002).
62. Hirase N., Yanase T., Mu Y., Muta K., Umemura T., Takayanagi R., Nawata H. Thiazolidinedione induces apoptosis and monocyte differentiation in the promyelocytic leukemia cell line HL60. *Oncology* 57 Suppl 2: 17-26 (1999).
63. Scatena R., Nocca G., Sole P.D., Rumi C., Puggioni P., Remiddi F., Bottoni P., Ficarra S., Giardina B. Bezafibrate as differentiating factor of human myeloid leukemia cells. *Cell Death Differ* 6: 781-7 (1999).
64. Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPARgamma : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 276: 37731-4 (2001).
65. Kubota T., Koshizuka K., Williamson E.A., Asou H., Said J.W., Holden S., Miyoshi I., Koeffler H.P. Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Res* 58: 3344-52 (1998).
66. Mueller E., Smith M., Sarraf P., Kroll T., Aiyer A., Kaufman D.S., Oh W., Demetri G., Figg W.D., Zhou X.P., Eng C., Spiegelman B.M., Kantoff P.W. Effects of ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 10990-5 (2000).
67. Saez E., Olson P., Evans R.M. Genetic deficiency in Pparg does not alter development of experimental prostate cancer. *Nat Med* 9: 1265-6 (2003).
68. Kim E.J., Park K.S., Chung S.Y., Sheen Y.Y., Moon D.C., Song Y.S., Kim K.S., Song S., Yun Y.P., Lee M.K., Oh K.W., Yoon do Y., Hong J.T. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 inhibits neuroblastoma cell growth through induction of apoptosis: association with extracellular signal-regulated kinase signal pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 307: 505-17 (2003).
69. Placha W., Gil D., Dembinska-Kiec A., Laidler P. The effect of PPARgamma ligands on the proliferation and apoptosis of human melanoma cells. *Melanoma Res* 13: 447-56 (2003).
70. Demetri G.D., Fletcher C.D., Mueller E., Sarraf P., Naujoks R., Campbell N., Spiegelman B.M., Singer S. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 3951-6 (1999).
71. Inoue K., Kawahito Y., Tsubouchi Y., Kohno M., Yoshimura R., Yoshikawa T., Sano H. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in renal cell carcinoma and growth inhibition by its agonists. *Biochem Biophys Res Commun* 287: 727-32 (2001).
72. Wick M., Hurteau G., Dessev C., Chan D., Geraci M.W., Winn R.A., Heasley L.E., Nemenoff R.A. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediating cyclooxygenase-independent inhibition of lung cancer cell growth. *Mol Pharmacol* 62: 1207-14 (2002).