

ANNA SZYDŁOWSKA, ALEKSANDRA KURZYŃSKA, ZUZANNA KUNICKA, IWONA BOGACKA

*Katedra Anatomii i Fizjologii Zwierząt
Wydział Biologii i Biotechnologii
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Oczapowskiego 1A, 10-718 Olsztyn
E-mail: iwonab@uwm.edu.pl*

RECEPTORY AKTYWOWANE PRZEZ PROLIFERATORY PEROKSYSOMÓW W PROCESIE NOWOTWORZENIA – FAKTY I KONTROWERSJE

WSTĘP

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów (PPAR) należą do rodziny steroidowych receptorów jądrowych (ISSEMAN i GREEN 1990). Pełnią funkcję ligando-zależnych czynników transkrypcyjnych, które zaangażowane są przede wszystkim w utrzymanie energetycznej homeostazy organizmu. Biorą udział w regulacji ekspresji genów związanych z metabolizmem glukozy i lipidów. Ich rolę podkreślano także w regulacji procesów rozrodczych (BOGACKA i współaut. 2015). Dotychczas zidentyfikowano trzy izoformy PPAR: α , β/δ i γ . Należy uwzględnić także trzy rodzaje izoformy gamma: $\gamma 1$, $\gamma 2$ i $\gamma 3$, które powstają w wyniku alternatywnego składania genu kodującego tę izoformę (FAJAS i współaut. 1997). Wymienione, podstawowe formy PPAR wykazują duży stopień pokrewieństwa, jednak różnią się aktywnością, rodzajem ligandów, odmienną specyficznością tkankową, pełnią różne funkcje i kodowane są przez oddzielne geny, które u człowieka zlokalizowane są na chromosomach, odpowiednio na 3., 6. i 22. Charakteryzują się typową budową domenową, jaką ma grupa receptorów jądrowych, a podstawowe jednostki: A/B, C, D, E/F, kodowane są przez gen składający się z 6 eksonów.

W wyniku związania się liganda z receptorem PPAR nie dochodzi do pełnej jego aktywacji. Istotnym etapem jest utworzenie dimeru z receptorem kwasu retinowego RXR. Powstały heterodimer ma zdolność do łączenia się z odpowiednią sekwencją DNA, znajdującą się wewnątrz promotora regulo-

wanego genu, tzw. elementem odpowiedzi na PPAR (PPRE). Fragment ten zbudowany jest z 13 nukleotydów: 2 sześćo-nukleotydowych sekwencji AGGTCA, które oddzielone są pojedynczym, dowolnym nukleotydem (WILLSON i współaut. 2000). Wynikiem połączenia PPAR z promotorem określonego genu jest zainicjowanie zmian w jego ekspresji. Do tej pory opisano wiele związków, zdolnych do wiązania się z PPAR. Naturalnymi ligandami, które do tej pory zostały najlepiej poznane, są kwasy tłuszczowe. Do tych o największym powinowactwie należą kwasy: linolenowy, linolowy oraz arachidonowy, aktywujące receptory w stężeniach mikromolarnych (KREY i współaut. 1997). Endogennymi ligandami PPAR mogą być również niektóre prostaglandyny, będące pochodnymi kwasu arachidonowego oraz utlenione fosfolipidy.

Ligandy egzogenne, w większości przypadków, mają farmakologiczne właściwości i znajdują zastosowanie w leczeniu chorób metabolicznych. Największą swoistością wobec PPAR α charakteryzują się fibraty (FORMAN i współaut. 1997). Należą do nich takie związki jak: bezafibrat, gemfibrozil, fenofibrat i klofibrat, które znajdują zastosowanie w leczeniu zaburzeń lipidowych; redukują koncentrację triglicerydów we krwi i zwiększają poziom „dobrego” cholesterolu (ang. high-density lipoprotein, HDL) (SCHOOJANS i współaut. 1995).

Kolejną, bardzo ważną grupą substancji syntetycznych są tiazolidinediony (TZD), zaliczane do agonistów PPAR γ . Wśród tej grupy na szczególną uwagę zasługują: roziglitazon, troglitazon, ciglitazon i pioglitazon; niektóre z

nich są stosowane farmakologicznie (zwłaszcza pioglitazon), bowiem prowadzą m.in. do zmniejszenia insulinooporności u osób z cukrzycą typu 2 (DAY 1999). Substancje te są również wykorzystywane w leczeniu syndromu policystycznych jajników (PCOS). Ponadto stwierdzono, że ligandami dla PPAR γ (posiadającymi też zdolność do aktywacji PPAR α) mogą być także niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które wykazują plejotropowe działanie na ludzki organizm. Substancjami takimi są: indometacyna, fenoprofen, ibuprofen i kwas flufenamowy. Istnieją również inne ligandy dla PPAR γ , które różnią się właściwościami i budową, np. CDDO (kwas 2-cyjano-3-12-diokso-oleano-1,9-dien-28-owy), GW-7845 (MRÓWKA i GŁODKOWSKA-MRÓWKA 2011), czy substancje stworzone na bazie kwasu fenylooctowego (CHITTIBOYINA i współaut. 2006).

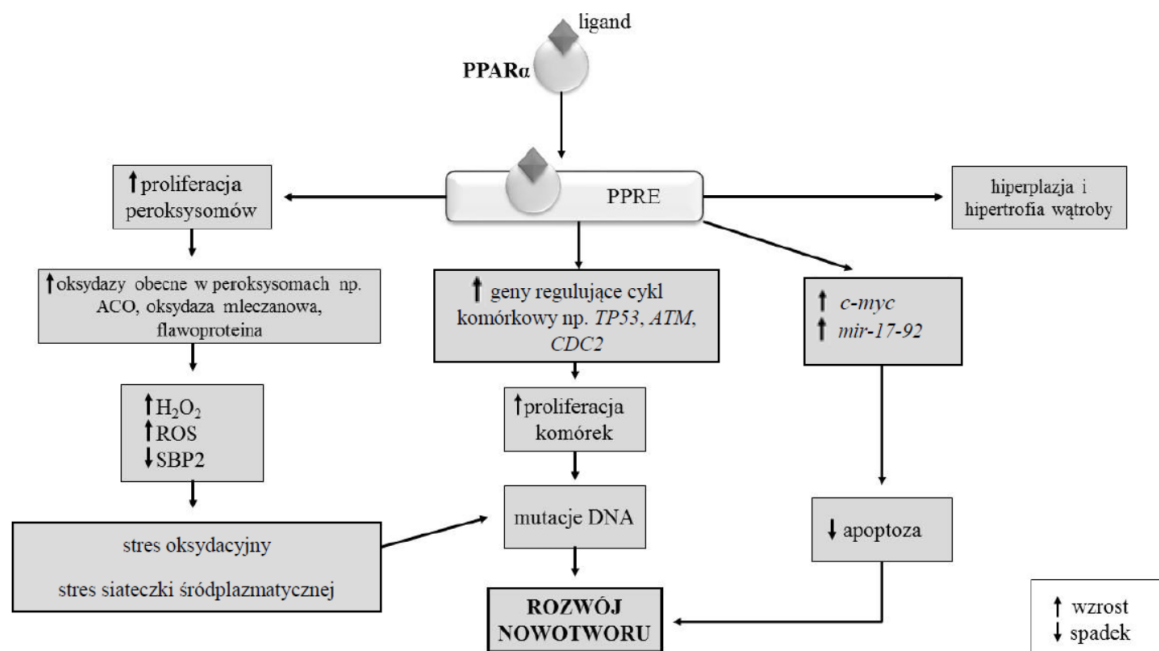
Rola PPAR β/δ w organizmie człowieka została poznana najslabiej i najpóźniej. Dotyczy to również określenia specyficznych ligandów dla tego receptora. Dopiero w 2001 r. otrzymano substancję wykazującą wysoką selektywność względem PPAR β/δ (OLIVER i współaut. 2001). Substancje aktywujące PPAR β/δ to między innymi: GW-501516, L-165041 i NLPZ.

Wiele wyników badań wskazuje, że PPAR są zaangażowane w powstawanie reakcji zapalnej oraz modulowanie proliferacji i różnicowania komórek (PETERS i współaut. 2012),

co sugeruje, że mogą one uczestniczyć w regulacji wzrostu komórek nowotworowych. Potwierdzeniem tej tezy może być fakt, że w wielu komórkach, w których zaszły zmiany nowotworowe, zaobserwowano obecność genu i białka różnych izoform PPAR. Jak się okazuje, wszystkie izoformy mają związek z procesem nowotworzenia, ale każda z nich pełni nieco inną funkcję w rozwoju poszczególnych rodzajów nowotworów. Poniżej przedstawiono istniejące poglądy i kontrowersje na temat udziału poszczególnych izoform PPAR w procesie nowotworzenia.

PPAR α

Już od momentu wykrycia PPAR α w wątrobie myszy sugerowano, że zwiększona proliferacja peroksysomów, spowodowana przez ligandy PPAR z grupy ksenobiotyków, może mieć fatalne skutki w tej tkance. Istotnie, wyniki wielu badań wskazują, że długotrwała aktywacja PPAR α może skutkować rozwojem nowotworu wątrobowokomórkowego u gryzoni. Molekularny kancerogeny mechanizm aktywacji PPAR α zależnej od fibratów został dosyć dobrze poznany u gryzoni (MISRA i REDDY 2014) i obejmuje hipertrofię i hiperplazję wątroby, gwałtowny wzrost proliferacji peroksysomów, a także zwiększenie ekspresji genów kodujących enzymy zaangażowane w metabolizm kwasów tłuszczowych w różnych organellach komór-



Ryc. 1. Schemat przedstawiający kancerogenne efekty aktywacji PPAR α .

ACO – oksydaza acetylo-CoA, ATM – gen kodujący kinazę ATM, CDC2 – gen kodujący kinazę CDK1, c-myc – onkogen, mir-17-92 – onkogen, ROS – reaktywne formy tlenu, SBP2 – białko wiążące selen, TP53 – gen kodujący białko p53, PPRE – element odpowiedzi na proliferatory peroksysomów.

kowych (mitochondria, peroksysomy, siateczka śródplazmatyczna). Enzymy te odpowiedzialne są za zwiększone zużycie energii oraz za generowanie w komórkach dużych ilości nadtlenu wodoru (H_2O_2) i innych reaktywnych form tlenu (ROS). Towarzyszy temu wielokrotna redukcja ekspresji białka anty-kancerogennego SBP2 (ang. selenium binding protein 2), uczestniczącego w hamowaniu wzrostu guza (GIOMETTI i współaut. 2000) oraz wzrost poziomu 8-hydroksydeoksyguanozyny, markera stresu oksydacyjnego (KASAI i współaut. 1989). Długotrwały stres oksydacyjny prowadzi z kolei do uszkodzeń DNA, które stanowią jeden z pierwszych etapów procesu nowotworzenia. Należy uwzględnić również wpływ ligandów PPAR α i nasilonego stresu oksydacyjnego na ekspresję genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego. Obecnie sądzi się, że proliferacja komórek zaburzona przez uszkodzenia DNA wywołane stresem oksydacyjnym, może być jednym z ważniejszych elementów odpowiedzialnych za transformację nowotworową w wątrobie, spowodowaną aktywacją PPAR α . Schemat ilustrujący możliwy udział PPAR α w procesie kancerogenezy zaprezentowano na Ryc. 1.

Wyniki badań wskazują, że długotrwała aktywacja PPAR α w wątrobie myszy indukuje ekspresję onkogenu *mir-17-92*, a także onkogenu *c-myc*, częściowo poprzez hamowanie ekspresji *let-7CmiRNA*, który kontroluje poziom białka *c-myc* poprzez destabilizację jego mRNA (SHAH i współaut. 2007). Jednak brak wpływu aktywatorów PPAR α na ekspresję genu *let-7c*, a także brak proliferacji komórek i guzów nowotworowych zanotowano w wątrobie „humanizowanych” myszy, które posiadały ludzki gen *PPAR α* (YANG i współaut. 2011). Sugeruje to gatunkowo-zależną regulację genu *c-myc*, a także gatunkowo-zależne predyspozycje do rozwoju nowotworu w wątrobie.

U myszy traktowanych dużymi stężeniami Wy-14,643 (syntetyczny aktywator PPAR α) zaobserwowano wzrost replikacji DNA w hepatocytach oraz rozwój pierwotnych guzów w tkance u wszystkich badanych osobników (PETERS i współaut. 1997). Z kolei taka zależność nie występuje w wątrobie gryzoni pozbawionych receptora PPAR α (PETERS i współaut. 1997), a podawanie fibratów nie prowadzi do rozwoju nowotworu w tej tkance (HAYS i współaut. 2005). Podobnie, długotrwałe podawanie fibratów nie wywołuje zmian nowotworowych w wątrobie ludzkiej. Należy podkreślić, że brak zależności pomiędzy PPAR α a rozwojem nowotworu w wątrobie człowieka jest bardzo istotną kwestią, ponieważ stosowanie agonistów tych receptorów jest praktykowane w

leczeniu pacjentów z zaburzonym profilem lipidowym od kilkadziesiąt lat. Ponadto, powszechnie stosowane ftalanowo-estrowe plastyfikatory, przemysłowe rozpuszczalniki czy herbicydy, aktywujące PPAR α , mogą także stanowić potencjalne zagrożenie dla człowieka. Jednak badania epidemiologiczne nie wykazały wzrostu proliferacji peroksysomów w wątrobie pacjentów leczonych za pomocą preparatów hipolipemicznych. Funkcjonalne różnice w odpowiedzi na podawanie agonistów PPAR α , pomiędzy gatunkami gryzoni i ludzi, nie są do końca oczywiste, chociaż logicznym wytłumaczeniem może być znacznie niższy poziom ekspresji PPAR α w wątrobie ludzkiej niż gryzoni. Ludzkie hepatocyty posiadają jedynie 1–10% ilości tych receptorów występujących u gryzoni (PALMER i współaut. 1998) i to prawdopodobnie chroni tkankę przed rozwojem nowotworu.

Pomimo że aktywacja PPAR α przez syntetyczne ligandy nie jest toksyczna dla ludzkiej wątroby, to jednak nasuwa się pytanie, czy jest bezpieczna dla innych tkanek, które charakteryzują się dużą ekspresją tych receptorów. Wyniki badań prowadzonych przez SALVO i współaut. (2014) sugerują, że istnieje istotna zależność pomiędzy dawką fibratów (>550 DDD, dawka dobowo definiowana) a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu (raka skóry i pęcherza moczowego) w tkankach o wysokiej ekspresji PPAR α . W przeciwieństwie do powyższych badań, GARDETTE i współaut. (2009) wskazują, że długotrwałe podawanie leków hipolipemicznych (włączając fibraty) francuskim pacjentom istotnie zmniejszyło ryzyko śmierci z powodu nowotworu. Istnieją również dane wskazujące na możliwy chemoprewencyjny efekt gemfibrozilu na rozwój czerniaka, chociaż są również dane nie potwierdzające tej teorii (FREEMAN i współaut. 2006).

Przeciwnotworowe działanie syntetycznych ligandów PPAR α wskazywano także w badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro*. Wykazano np. hamujące działanie kwasu kłofibrowego na proliferację komórek uzyskanych z ludzkich nowotworów jajnika (linie komórkowe OVCAR-3 i DISS) (YOKOYAMA i współaut. 2007). Ponadto, syntetyczne ligandy PPAR α (fenofibrat lub gemfibrozil) indukowały apoptozę i spowalniały proliferację w nowotworowych komórkach błony śluzowej macicy (linia komórkowa Ishikawa) (SAIDI i współaut. 2006), piersi, okrężnicy (YOUSEFI i współaut. 2016) oraz w komórkach glejaka (STRAKOVA i współaut. 2005). Wyniki badań sugerują, że przeciwnotworowy efekt działania fibratów polega na ich zdolności do hamowania aktywności kompleksów mitochondrialnych, czego wynikiem jest upośledzenie działania łańcucha oddechowego.

Wywołany w ten sposób stres oksydacyjny pobudza komórki nowotworu do różnicowania i dojrzewania, w efekcie zmniejszając ich zdolność do proliferacji (YOUSEFI i współaut. 2016).

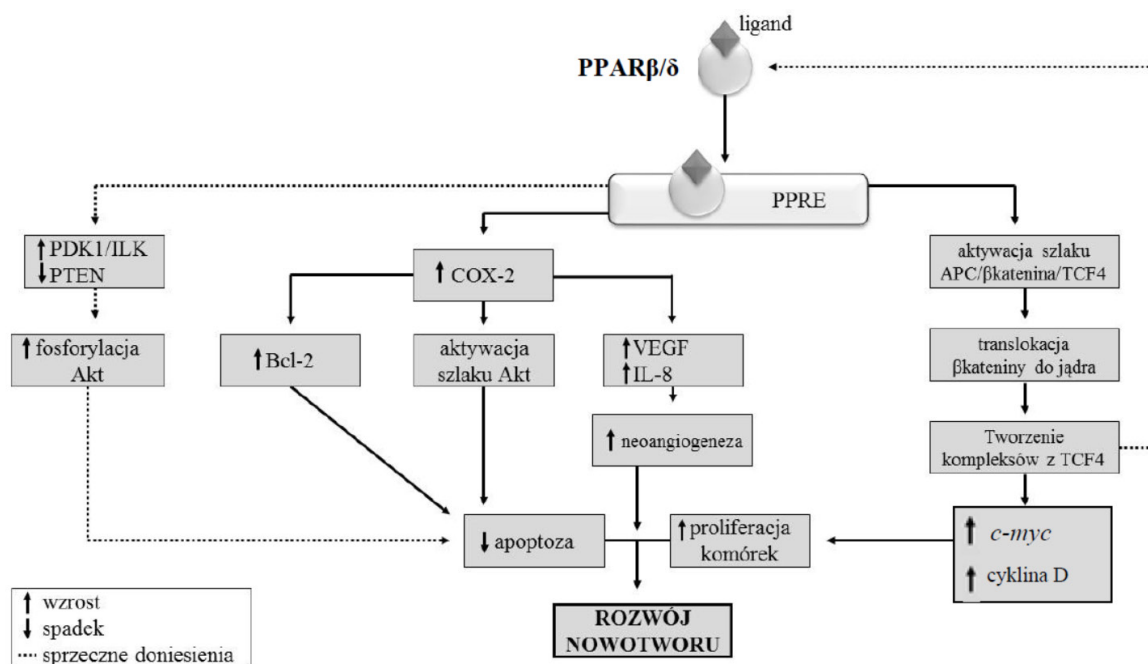
Poza potencjalnym wykorzystaniem aktywatorów PPAR α jako narzędzia do terapii skierowanej przeciwko nowotworzeniu, warto zwrócić uwagę na pozytywne w skutkach hamowanie aktywności receptora w dwóch dotychczas opisanych typach nowotworów. BENEDETTI i współaut. (2016) uzyskali obiecujące wyniki podczas badań nad nowotworem mózgu z wykorzystaniem AA452, antagonisty PPAR α . Ligand ten blokując receptor przyczynił się do indukowania apoptozy w komórkach nowotworowych, zwiększenia ich podatności na działanie radioterapii i zmniejszenie migracji komórek. Zastosowanie innego antagonisty, GW6471, zwiększyło oksydację kwasów tłuszczowych i przyczyniło się do hamowania glikolizy w linii komórkowej raka nerek (ABU ABOUD i współaut. 2015).

PPAR β/δ

Wielu badaczy wskazuje na udział PPAR β/δ w procesie nowotworzenia, chociaż dostępne doniesienia na ten temat są raczej mało spójne (MÜLLER 2016). Sprzeczności dotyczą najczęściej określenia roli PPAR β/δ w rozwoju raka jelita grubego (RJG) w przebiegu zespołu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP). RJG jest pierwszym rodzajem nowotworu, w którym zauważono istotną rolę PPAR β/δ . Obecnie brane są pod uwagę dwa mechanizmy aktywacji PPAR β/δ w omawianym procesie, zarówno pro-, jak i anty-kancerogeny. Część przeprowadzonych badań wskazuje, że zwiększona ekspresja mRNA dla PPAR β/δ stymuluje rozwój nowotworu poprzez zwiększenie proliferacji komórek i hamowanie apoptozy (Ryc. 2). Istotnie większą koncentrację mRNA dla PPAR β/δ stwierdzono w tkance nowotworowej jelita grubego (GUPTA i współaut. 2000). Już ponad 15 lat temu za ważny mechanizm procesu kancerogenezy w jelicie grubym uznano zależność pomiędzy ekspresją omawianego receptora a aktywacją szlaku APC (białko gruczolakowatego polipa okrężnicy)/ β -katenina/TCF-4 (czynnik transkrypcyjny komórek T) (HE i współaut. 1999). Wykazano wówczas, że mutacja genu APC, występująca w zespole chorobowym FAP, utrudnia ubikwitynację i degradację powstającego kompleksu APC- β -kateniny i auksyny. W związku z tym, wzrost akumulacji β -kateniny w komórce przyczynia się do jej translokacji do jądra i tworzenia kompleksu z czynnikiem transkrypcyjnym TCF-4. Czynn-

nik ten aktywuje PPAR β/δ , a także zwiększa transkrypcję genów zaangażowanych w proliferację komórek takich jak: c-myc i cykliny D (PETERS i współaut. 2015). Zjawisko to ulega szczególnemu nasileniu, jeżeli komórki posiadają mutacje w genie KRAS (BIERI i współaut. 1984), który jest proto-onkogenem biorącym udział w powstawaniu raka jelita grubego, płuca, jajnika i innych nowotworów. Niedawno wykazano, na podstawie bardziej zaawansowanych badań, m. in. z użyciem mikromacierzy, że aktywacja wewnątrzkomórkowego szlaku sygnalizacyjnego APC/ β -katenina/TCF-4 nie jest odpowiedzialna za zmiany w ekspresji mRNA dla PPAR β/δ (PETERS i współaut. 2012). Podobne sprzeczności dotyczą korelacji pomiędzy aktywnością PPAR β/δ a wewnątrzkomórkowym szlakiem sygnalizacyjnym PTEN/PI3K/Akt, uczestniczącym w regulacji procesu apoptozy. Dostępne dane wskazują, że ligando-zależna aktywacja PPAR β/δ zwiększa ekspresję mRNA PDK1/ILK oraz obniża ekspresję mRNA PTEN, prowadząc do zwiększonej fosforylacji AKT i w konsekwencji hamowania apoptozy i zwiększenia szans przeżycia komórki. Są jednak dostępne również wyniki badań niepopierające tej obserwacji. Wskazują one, że aktywacja PPAR β/δ tłumi ekspresję mRNA PDK1, ILK i fosforylację AKT (PETERS i współaut. 2015).

Interesujące wydają się wyniki ostatnich badań retrospektywnych (duża liczba pacjentów i wieloletnie badania), które wskazują na protekcyjne działanie zwiększonej aktywności PPAR β/δ . Podwyższona ekspresja mRNA dla PPAR β/δ w guzach pierwotnych jest związana z obniżoną ekspresją mRNA Ki-67 (markera proliferacji). Ponadto, występuje ona z większą częstotliwością w przypadkach nowotworów w pierwszej fazie rozwoju, natomiast z mniejszą w jego późniejszych fazach, włączając w to fazę metastazy w węzłach chłonnych (YANG i współaut. 2011). Dodatkowo stwierdzono, że ekspresja mRNA dla PPAR β/δ w guzach pierwotnych bywa zróżnicowana i to co istotne, ryzyko śmierci pacjentów jest prawie 4-krotnie zmniejszone w przypadku wysokiej ekspresji tego genu w guzach nowotworowych jelita grubego (YANG i współaut. 2011), w porównaniu z pacjentami, u których stwierdzono jego niską ekspresję w tkance. Dostępne są również i takie wyniki badań które wykazują, że możliwości przeżycia pacjentów z RJG wyraźnie malały, kiedy w tkance nowotworowej wykazywano wspólną ekspresję mRNA zarówno PPAR β/δ , jak i cyklooksygenazy 2 (COX-2) (YOSHINAGA i współaut. 2009), enzymu katalizującego reakcję przemiany kwasu arachidonowego, w porównaniu z tymi pacjentami, u których nie wykazywano ta-



Ryc. 2. Schemat przedstawiający kancerogenne efekty aktywacji PPAR β/δ .

APC – białko gruczolakowatego polipa okrężnicy, Bcl-2 – białko antyapoptyczne, *c-myc* – onkogen, COX-2 – cyklo-oxygenaza 2, IL-8 – interleukina 8, ILK – kinaza związana z integrzynami, PDK1 – kinaza 1 zależna od fosfatydyloinozytolu, PTEN – fosfataza fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforanu, TCF4 – czynnik transkrypcyjny komórek T, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, PPRE – element odpowiedzi na proliferatory peroksysomów.

kiej wysokiej ko-ekspresji obu białek. Sugeruje się zatem, że zwiększona ekspresja PPAR β/δ , a także towarzyszący jej wzrost ekspresji mRNA dla COX-2, powodują rozwój RJG i nie jest to wskaźnikiem rokującym przeżycie pacjentów. Należałoby dodać, że ekspresja mRNA COX-2 jest zazwyczaj niska w większości tkanek, natomiast w wyniku działania cytokin prozapalnych następuje gwałtowny i szybki wzrost jej aktywności (TACHIBANA i współaut. 2008). COX-2 modyfikuje aktywność PPAR β/δ w RJG poprzez regulację syntezy prostaglandyn: PGI₂ lub PGE₂ (GUPTA i współaut. 2000). Wysoką ekspresję COX-2 obserwowano w wielu rodzajach nowotworu: jelita grubego, płuc, trzustki, endometrium oraz piersi (HIDA i współaut. 1998, CHAN i współaut. 1999, TUCKER i współaut. 1999, SOSLOW i współaut. 2000, HASEGAWA i współaut. 2005). Udowodniono, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które aktywują PPAR β/δ , ale jednocześnie hamują aktywność COX-2, indukowały proces apoptozy w komórkach raka jelita grubego, hamując tym samym proces kancerogenezy (SHUREIQI i współaut. 2003). Istnieją dowody, że podawanie chorym z zespołem FAP niesteroidowych leków przeciwzapalnych zmniejszało u nich ryzyko wystąpienia raka jelita grubego nawet o 40–50% (GUPTA i DUBOIS 2001). W świetle tych doniesień NLPZ

mogą znaleźć zastosowanie jako skuteczniejsze środki lecznicze i zapobiegające rozwojowi raka jelita grubego.

Pomimo wielu doniesień o przeciwnotworowej roli PPAR β/δ są i takie, które świadczą o roli kancerogennej. Wykazano m.in., że agonista PPAR β/δ , GW501516, był czynnikiem stymulującym rozwój raka sutka u myszy. Dostępne są również wyniki badań wskazujące na zahamowanie wzrostu ludzkiej linii komórkowej nowotworu sutka (MCF7), a także linii komórkowej ludzkiego czerniaka skóry w obecności agonistów: GW0742 i GW501516 (UACC903) (TACHIBANA i współaut. 2008). Z kolei, w badaniach WU i współaut. (2016) chemioterapeutyk telmisartan powodował obniżenie przeżywalności komórek nowotworowych prostaty, jednak efekt ten był znoszony w obecności antagonisty PPAR β/δ (GSK0660) lub przy zastosowaniu komórek z wyciszonym genem kodującym ten receptor. Badania te podkreślają znaczenie szlaku sygnalizacyjnego związanego z PPAR β/δ w przyszłych badaniach nad leczeniem raka prostaty, ale być może i innych rodzajów nowotworów.

Możliwym wyjaśnieniem sprzeczności występujących w literaturze może być fakt, że aktywacja PPAR β/δ jest związana z rodzajem stosowanych w badaniach ligandów. Z tego punktu widzenia sprzeczne wyniki ba-

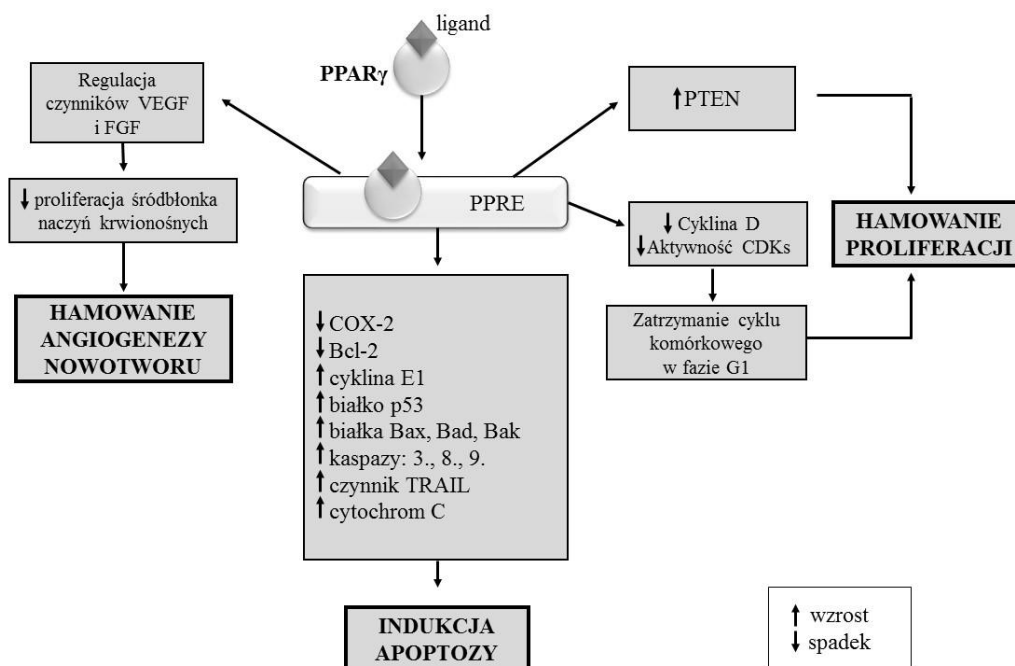
dań mogą wynikać z różnic w warunkach hodowli komórek lub z różnego tła genetycznego modeli zwierzęcych (TACHIBANA i współaut. 2008). Należy wziąć również pod uwagę fakt, że przyczyną otrzymania sprzecznych wyników może być sposób przeprowadzanych badań. Zazwyczaj mierzona jest jedynie ekspresja mRNA, nie zaś synteza białka. Często jest również brak negatywnych i pozytywnych kontroli, a liczba badanych próbek jest zbyt mała. Analiza ekspresji białka przeprowadzana jest często za pomocą metod immunohistochemicznych. Stosowanie wyłącznie takiej metody analizy jest szczególnie problematyczne, ponieważ niespecyficzna immunoreaktywność wiązania z przeciwciałami anti-PPAR β/δ może skutkować otrzymaniem fałszywie pozytywnych wyników (PETERS i współaut. 2012). Szczegółowe zrozumienie tych zawilości może okazać się bardzo przydatne podczas szukania nowych metod leczenia i zapobiegania chorobom nowotworowym.

PPAR γ

Rola PPAR γ w procesie nowotworzenia jest najbardziej złożona i najczęściej badana. Liczne badania wykazały obecność tej izoformy w różnych typach komórek zmienionych nowotworowo. Zwiększoną ekspresję zaobserwowano w komórkach raka jelita grubego, piersi, wątroby, przelyku, żołądka, trzustki, płuc, prostaty, tarczycy, nerek, jąder, jajników, szyjki macicy, tłuszczakomięsach, glejakach i czerniaku skóry (HOJKA i RPAK 2011, PETERS i współaut. 2012, YOUSEFI i współaut. 2016). Istnieją również doniesienia wskazujące na znacznie wyższą ekspresję PPAR γ w nowotworach nadnerczy i gruczolaku przysadki (WINCZYK 2008). Pomimo że rola PPAR γ w procesie nowotworzenia nadal nie jest jasno sprezywana, przeprowadzone badania przyczyniły się do powstania hipotezy, że gen kodujący PPAR γ może pełnić funkcję genu supresorowego w procesie kancerogenezy, a jego mutacje są czynnikiem sprzyjającym powstawaniu nowotworu (WINCZYK 2008). Badania genetyczne wykazują, że utrata nawet jednego z alleli genu PPAR γ zwiększa predyspozycje gryzoni do zachorowania na chorobę nowotworową (TONTOZ i SPIEGELMAN 2008). Mutacje te są jednak rzadko spotykane w komórkach nowotworowych ludzi, dlatego jednoznaczne określenie ich roli w kancerogenezy jest trudnym zadaniem. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pęcherzykowego raka tarczycy zaobserwowano sprzyjającą rozwojowi tego typu nowotworu aktywację PPAR γ . Stwierdzono aberrację chromosomową, która polega na przeniesieniu fragmentu długiego

ramienia 2. chromosomu kodującego PAX8 (gen ważny w początkowych etapach rozwoju tarczycy) do krótkiego ramienia chromosomu 3., zawierającego gen PPAR γ (SHAPAZ i współaut. 2015). Przeprowadzone badania potwierdzają hipotezę, że gen fuzyjny PAX8/PPAR γ (PPFP), powstały w wyniku tej translokacji, może pełnić rolę onkogenu w przypadku pęcherzykowego raka tarczycy (RAMAN i KOENIG 2014). Inne badania wykazały, że aktywacja PPFP indukuje uruchomienie szlaku Wnt/TCF, który w komórkach tarczycy może powodować zmiany zwiększające inwazyjność nowotworu i jego wzrost niezależny od lokalizacji w organizmie (VU-PHAN i współaut. 2013). W przypadku innych schorzeń tarczycy, takich jak rak zróżnicowany tarczycy czy wole guzkowate, nie stwierdzono obecności PPFP. Wiele doniesień podkreśla wzmacniający kancerogenezę efekt mutacji w genie PPAR γ . U pacjentów z rakiem jelita grubego odnotowuje się znacznie wyższą przeżywalność, kiedy ekspresja PPAR γ jest wykrywalna w tkance nowotworowej niż u pacjentów, u których nie stwierdzono ekspresji tego receptora (OGINO i współaut. 2009).

Większość opublikowanych do tej pory badań wykazuje, że aktywacja PPAR γ wywiera hamujący wpływ na proces nowotworzenia (Ryc. 3), przede wszystkim poprzez indukcję apoptozy, działanie anti-proliferacyjne i zahamowanie procesu angiogenezy (PETERS i współaut. 2012). Innym ważnym powodem do przeprowadzenia badań dotyczących określenia udziału PPAR γ w procesie kancerogenezy była dostępność ich ligandów o wysokim powinowactwie, które były już stosowane w leczeniu ludzi z hiperlipidemią i insulinoopornością. Tiazolidinediony (TZD), jako grupa agonistów PPAR γ , były wielokrotnie rozpatrywane jako czynniki w terapii przeciwnowotworowej. Na podstawie dostępnych wyników badań sugeruje się, że czynniki te, w połączeniu z innymi terapiami, mogą wzmacniać działanie przeciwnowotworowe (FRÖHLICH i WAHL 2015). Wykazano, że pioglitazon ma duży wpływ na różnicowanie komórek ludzkiego tłuszczakomięsaka, w którym dochodzi do charakterystycznych zmian morfologicznych, zwiększonego gromadzenia lipidów w komórkach oraz do ekspresji białek, charakterystycznych dla zróżnicowanych komórek tkanki tłuszczowej (TONTOZ i SPIEGELMAN 2008). Przeprowadzono również badania kliniczne na kilku podtypach tłuszczakomięsaka z użyciem troglitazonu. U niektórych pacjentów nie zaobserwowano żadnych efektów, jednak u kilku, z tłuszczakomięsakami śluzowatym/okrągłokomórkowym, nastąpiło nagle różnicowanie komórek guza i drastyczne zwiększenie wewnątrzkomórko-



Ryc. 3. Schemat przedstawiający możliwe przeciwnowotworowe efekty aktywacji PPAR γ .

Bad – białko proapoptyczne z podrodziny BH3-only, Bak – białko proapoptyczne z rodziny Bcl-2, Bax – białko X łączące się z Bcl-2, CDKs – kinazy zależne od cyklin, COX-2 – cyklooksygenaza 2, FGF – czynnik wzrostu fibroblastów, PTEN – fosfataza fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforanu, TRAIL – ligand czynnika martwicy nowotworu indukujący apoptozę, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, PPRE – element odpowiedzi na proliferatory peroksysomów.

wej akumulacji lipidów (DEMETRI i współaut. 1999). W przypadku nowotworu jajnika, inny agonista z grupy TZD, ciglitazon, również hamował wzrost komórek. Podobne działanie, hamujące progresję nowotworu, wykazywał pioglitazon (BANNO i współaut. 2015). Dane wskazujące na anty-wzrostowe i pro-apoptyczne efekty działania ligandów (zarówno agonistów, jak i antagonistów) PPAR γ otrzymano również w wielu innych komórkach nowotworowych, np. w komórkach raka jelita grubego (YANG i współaut. 2008), płuc (ZAVERI i współaut. 2009), tarczycy (WOOD i współaut. 2011), prostaty (AKINYEKE i STEWART 2011) czy pęcherza (WANG i współaut. 2016). Chociaż należy zachować ostrożność w założeniu, że wszystkie skutki leków TZD są wynikiem udziału PPAR γ , nie ma wątpliwości, że receptory te wykazują potencjalny udział w modyfikowaniu tempa wzrostu wielu rodzajów komórek nowotworowych.

Aktywacja PPAR γ powiązana jest z uruchomieniem wielu szlaków sygnalizacyjnych, których efekt często przeciwdziała rozwojowi nowotworu. Wykazano między innymi, że ligandy PPAR γ hamują proliferację komórek linii raka prostaty i zmniejszają ekspresję antygeny swoistego dla prostaty (PSA) (LEE i współaut. 2013). Hamowanie proliferacji

komórek przez PPAR γ może zachodzić w wyniku zwiększenia ekspresji genu *PTEN* (ang. phosphatase and tensin homolog) (KIM i współaut. 2015). Aktywacja tego supresorowego genu powoduje hamowanie proliferacji oraz zdolności migracyjnych komórek, co potwierdziły badania na nowotworach błony śluzowej macicy (NICKKHO-AMIRY i współaut. 2012), wątroby (CAO i współaut. 2010), jelita grubego (SCHWAB i współaut. 2008), pęcherza moczowego (WANG i wsp. 2016) oraz płuc (HAN i ROMAN 2006). Zaproponowano także inny mechanizm hamowania proliferacji komórek nowotworowych. Podanie ligandów PPAR γ , takich jak troglitazon i roziglitazon, hamowało wzrost komórek w niektórych typach nowotworów poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1, spowodowane zmniejszeniem stężenia cykliny D1, niezbędnej do wystąpienia fazy S (TACHIBANA i współaut. 2008, YU i współaut. 2008). Istnieją również doniesienia, w których zaobserwowane zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 było skutkiem nie tylko obniżenia poziomu ekspresji cykliny D1, ale towarzyszył temu również spadek aktywności kinaz zależnych od cyklin (CDKs) (HOJKA i RPAK 2011). Stwierdzono też, że aktywacja PPAR γ reguluje ekspresję białkowych inhibitorów CDKs, takich jak białka p21, p27

czy p16. I tak na przykład, skutkiem zastosowania troglitazonu w przypadku komórek raka trzustki było zwiększenie ekspresji p27 (MOTOMURA i współaut. 2000). Ten sam związek spowodował wzrost ekspresji p21 w komórkach linii ludzkiego raka okrężnicy (YOUSEFI i współaut. 2016) oraz p21 i p16 w komórkach nowotworowych pęcherza moczowego (GUAN i współaut. 1999). W przypadku raka piersi, błony śluzowej macicy i tarczycy, dodatkową drogą oddziaływania jest interakcja szlaku sygnalizacyjnego receptorów estrogenowych, w szczególności receptora α (ER α), ze szlakiem sygnalizacyjnym PPAR γ (YU i współaut. 2008). Zaobserwowano mianowicie, że troglitazon silniej hamuje wzrost komórek MCF-7 linii raka piersi dopiero po podaniu tamoxifenu, bloкера receptora estrogenowego (YU i współaut. 2008).

Wiele badań podkreśla znaczenie aktywacji PPAR γ w procesie apoptozy. Do tej pory potwierdzono pro-apoptyczne działanie ligandów PPAR γ na komórki raka jelita grubego (YANG i FRUCHT 2001), piersi (COLIN-CASSIN i współaut. 2015), tarczycy (OHTA i współaut. 2001), trzustki (HASHIMOTO i współaut. 2002), żołądka (HE i współaut. 2008), wątroby (CAO i współaut. 2010), gruczołu krokowego (AKINYEKE i STEWART 2011) i płuc (ZAVERI i współaut. 2009), a także na nowotwory wywodzące się z układu nerwowego (WAN i współaut. 2011). Efekt ten związany jest ze stłumieniem ekspresji białka COX-2, obniżeniem syntezy białek z rodziny Bcl i cykliny E1 oraz aktywacją białka supresorowego p53 (YOUSEFI i współaut. 2016). Indukcja programowanej śmierci komórki jest również następstwem zwiększenia ekspresji pro-apoptycznych białek Bad, Bad, Bak, aktywacji kaspaz: 3., 8., 9. oraz liganda czynnika martwicy nowotworu indukującego apoptozę (TRAIL) oraz uwolnienia cytochromu C (HASHIMOTO i współaut. 2002, KIM i współaut. 2015). Podczas badań na komórkach nowotworu tarczycy zaobserwowano, że aktywacja PPAR γ powodowała zwiększenie skłonności do kondensacji jąder komórkowych oraz podziałów chromatyny na fragmenty. W komórkach raka tarczycy, w których nie obserwowano ekspresji PPAR γ taki efekt nie miał miejsca (OHTA i współaut. 2001).

Poza zwalczającym nowotwór pro-apoptycznym działaniem aktywowanego PPAR γ , istotną właściwością jest również hamowanie angiogenezy, zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* (PETERS i współaut. 2012). Udowodniono, że tizolidinediony hamowały proliferację i przyspieszały apoptozę komórek śródbłonna, działając w sposób bezpośredni na śródbłonek naczyń (CAO i współaut. 2015). Podobny efekt obserwowano w ko-

mórkach raka trzustki po podaniu agonistów PPAR γ , zarówno w warunkach *in vitro*, jak *in vivo* u myszy (DONG i współaut. 2009). W innych badaniach, przeprowadzonych na komórkach nowotworowych jajnika OVCAR-3 wykazano, że traktowanie komórek ciglitazonem (agonista PPAR γ) w połączeniu z cisplatiną (lek stosowany w chemioterapii) skutkowało znacznym obniżeniem stopnia angiogenezy i wywoływało ich apoptozę (YOKOYAMA i współaut. 2011). TZD wykazywały również zdolność do hamowania angiogenezy w sposób pośredni, regulując ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) (CHINTALGATTU i współaut. 2007). Ponadto wykazano, że aktywacja PPAR γ prowadzi do zahamowania aktywności metaloproteinaz MMP-2, MMP-7 i MMP-9, które często mają związki z dużą inwazyjnością i stopniem zaawansowania nowotworu (SUNAMI i współaut. 2002, GROMMES i współaut. 2006). Innym ważnym czynnikiem w nowotworzeniu jest oksydaza prolinowa (POX), która wchodzi w skład wewnętrznej błony mitochondrialnej oraz uczestniczy m.in. w oksydacji NADPH i transporcie elektronów. Wykazano nadekspresję tego enzymu w komórkach nowotworowych i stwierdzono, że czynnik ten reguluje ekspresję białka p53 (POLYAK i współaut. 1997) oraz inicjuje kaskadę prowadzącą do apoptozy komórki (DONALD i współaut. 2001). PANDHARE i współaut. (2006) udowodnili, że troglitazon może aktywować promotor genu *POX* w komórkach HCT15 raka jelita grubego i tym samym uczestniczy w indukowaniu apoptozy (PANDHARE i współaut. 2006). Podobne wyniki uzyskano przy użyciu innego agonisty, rozigitazonu, badając komórki raka płuc (KIM i współaut. 2007).

PODSUMOWANIE

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić istotne znaczenie PPAR α w patofizjologii chorób nowotworowych. Aktywacja tego receptora w komórkach wątroby gryzoni skutkuje wywołaniem stresu oksydacyjnego, którego konsekwencją jest uszkodzenie DNA i, w efekcie, nadmierna proliferacja komórek. Uważa się, że ten proces jest jednym z najważniejszych elementów odpowiedzialnych za transformację nowotworową spowodowaną aktywacją PPAR α . Aktywacja PPAR α nie powoduje rozwojowo-specyficznych różnic może być niewspółmiernie wysoki poziom ekspresji tej izoforny receptora w wątrobie gryzoni, w porównaniu z wątrobą ludzką. Informacje na temat udziału izoforny PPAR β/δ w procesie nowotworzenia są mało spójne. Wyni-

ki badań wskazują zarówno na pro-, jak i antynowotworowe działanie tej formy receptora. Sprzeczności w literaturze dotyczą nie tylko funkcji receptora PPAR β/δ w procesie kancerogenezy, ale i udziału towarzyszących szlaków sygnalizacyjnych. Szereg doniesień wskazuje na istotne znaczenie receptora PPAR γ w procesie kancerogenezy. Izoforma ta może pełnić rolę genu supresorowego, a zaburzenia w jego prawidłowej ekspresji zwiększają ryzyko powstania nowotworu. Aktywacja PPAR γ za pomocą ligandów z grupy TZD przynosiła oczekiwane rezultaty w postaci hamowania proliferacji komórek nowotworowych i angiogenezy oraz indukowania apoptozy. Potwierdzeniem tych efektów są również badania, w których podawanie antagonistów PPAR γ blokowało aktywność receptora i w rezultacie prowadziło do progresji nowotworów.

Efekty tych badań świadczą o istnieniu zależności pomiędzy działaniem PPAR i ich ligandów a procesem nowotworzenia, jednak ich rola wydaje się bardzo złożona i pozostaje nadal niejednoznaczna. Dużym wyzwaniem dla naukowców jest dokładne poznanie molekularnych mechanizmów działania agonistów PPAR w różnych tkankach i typach nowotworów, które są prawdopodobnie zależne również od innych czynników. Mimo tego, badania z wykorzystaniem różnych ligandów PPAR mogą okazać się bardzo istotne w poszukiwaniu przyczyn chorób nowotworowych oraz nowych terapeutycznych strategii podczas prewencji i leczenia niektórych typów nowotworów.

Streszczenie

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR) należą do rodziny receptorów jądrowych. Dotychczas scharakteryzowano ich trzy izoformy: alfa, beta i gamma, które jako ligando-zależne czynniki transkrypcyjne zaangażowane są w regulację różnych procesów fizjologicznych w organizmie. Ich podstawową funkcją jest udział w metabolizmie lipidów i glukozy. PPAR uczestniczą również w reakcji zapalnej oraz w kontroli proliferacji i różnicowania komórek, a także w regulowaniu procesów rozrodczych. Wyniki wielu badań wskazują, że receptory te zaangażowane są w proces nowotworzenia, chociaż rola poszczególnych izoform nie jest jednoznacznie zdefiniowana. Izoforma alfa uczestniczy w powstawaniu raka wątrobowokomórkowego u gryzoni, jednak w przypadku ludzkich hepatocytów długotrwała aktywacja tej izoformy nie wywołuje zmian nowotworowych. Udział PPAR β/δ w procesie kancerogenezy jest najbardziej niesprecyzowany spośród wszystkich izoform PPAR. Istnieją przypuszczenia, że pełni ona ważną rolę w powstawaniu raka jelita grubego. Z kolei, ekspresję PPAR γ obserwuje się w wielu typach komórek nowotworowych, a rola tej izoformy w powstawaniu nowotworów jest najbardziej złożona. Wykazuje ona m. in. właściwości anty-proliferacyjne i proapoptotyczne, hamuje angiogenezę oraz indukuje końcowe różnicowanie komórek. W niniejszej pracy przedstawiono istniejące poglądy i kontrowersje na temat udziału trzech izoform PPAR w procesie nowotworzenia.

LITERATURA

- Abu Aboud O., DONOHOE D., BULTMAN S., FITCH M., RIFF T., HELLERSTEIN M., WEISS R. H., 2015. *PPAR α inhibition modulates multiple reprogrammed metabolic pathways in kidney cancer and attenuates tumor growth*. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 308, C890-C898.
- AKINYEKE T. O., STEWART L. V., 2011. *Troglitazone suppresses c-Myc levels in human prostate cancer cells via a PPAR γ -independent mechanism*. Cancer Biol. Ther. 11, 1046-1058.
- BANNO K., IIDA M., YANOKURA M., IRIE H., MASUDA K., KOBAYASHI Y., TOMINAGA E., AOKI D., 2015. *Drug repositioning for gynecologic tumors: a new therapeutic strategy of cancer*. Sci. World J., doi: 10.1155/2015/341362.
- BENEDETTI E., D'ANGELO M., AMMAZZALORSO A., GRAVINA G. L., LAEZZA C., ANTONOSANTE A., PANELLA G., CINQUE B., CRISTIANO L., DHEZ A.C., ASTARITA C., GALZIO R., CIFONE M. G., IPPOLITI R., AMOROSO R., DI CESARE E., GIOR-DANO A., CIMINI A., 2016. *PPAR α antagonist AA452 triggers metabolic reprogramming and increases sensitivity to radiation therapy in human glioblastoma primary cells*. J. Cell Physiol. 13, doi: 10.1002/jcp.25648.
- BIERI F., BENTLEY P., WAECHTER F., STÄUBLI W., 1984. *Use of primary cultures of adult rat hepatocytes to investigate mechanisms of action of nafenopin, a hepatocarcinogenic peroxisome proliferator*. Carcinogenesis 5, 1033-1039.
- BOGACKA I., KURZYŃSKA A., BOGACKI M., CHOJNOWSKA K., 2015. *Peroxisome proliferator-activated receptors in the regulation of female reproductive functions*. Folia Histochem. Cytobiol. 53, 189-200.
- CAO L. Q., SHAO Z. L., LIANG H. H., ZHANG D. W., YANG X. W., JIANG X. F., XUE P., 2015. *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) inhibits hepatoma cell growth via downregulation of SEPT2 expression*. Cancer Lett. 359, 127-135.
- CAO L. Q., SHAO Z. L., PENG H. P., XIAO J. B., XIA T., 2010. *Rosiglitazone enhances 5-fluorouracil-induced cell growth inhibition in hepatocellular carcinoma cell line Hep3B*. Chin. J. Cancer. 29, 741-746.
- CHAN G., BOYLE J. O., YANG E. K., ZHANG F., SACKS P. G., SHAH J. P., EDELSTEIN D., SOSLOW R. A., KOKI A. T., WOERNER B. M., MASFERRER J. L., DANNENBERG A. J., 1999. *Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer Res. 59, 991-994.
- CHINTALGATTU V., HARRIS G. S., AKULA S. M., KATWA L. C., 2007. *PPAR-gamma agonists induce the expression of VEGF and its receptors in cultured cardiac myofibroblasts*. Cardiovasc. Res. 74, 140-150.
- CHITTIBOYINA A. G., VENKATRAMAN M. S., MIZUNO C. S., DESAI P. V., PATNY A., BENSON S. C., HO C. I., KURTZ T. W., PERSHADSINGH H. A., AVERY M. A., 2006. *Design and synthesis of the first generation of dithiolane thiazolidinedione- and phenylacetic acid-based PPAR gamma agonists*. J. Med. Chem. 49, 4072-4084.
- COLIN-CASSIN C., YAO X., CERELLA C., CHBICHEB S., KUNTZ S., MAZERBOURG S., BOISBURN M., CHAPLEUR Y., DIEDERICH M., FLAMENT S., GRILLIER-VUISOZ I., 2015. *PPAR γ -inactive Δ 2-troglitazone independently triggers ER stress and apoptosis in breast cancer cells*. Mol. Carcinog. 54, 393-404.
- DAY C., 1999. *Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs*. Diabet. Med. 16, 179-192.

- DEMETRI G. D., FLETCHER C. D. M., MUELLER E., SARRAF P., NAUJOKS R., CAMPBELL N., SPIEGELMAN B. M., SINGER S., 1999. *Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand troglitazone in patients with liposarcoma*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96, 3951-3956.
- DONALD S. P., SUN X. Y., HU C. A., YU J., MEI J. M., VALLE D., PHANG J. M., 2001. *Proline oxidase, encoded by p53-induced gene-6, catalyzes the generation of proline-dependent reactive oxygen species*. Cancer Res. 1, 1810-1815.
- DONG Y. W., WANG X. P., WU K., 2009. *Suppression of pancreatic carcinoma growth by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma involves angiogenesis inhibition*. World J. Gastroenterol. 15, 441-448.
- FAJAS L., AUBOEUF D., RASPÉ E., SCHOONJANS K., LEFEBVRE A. M., SALADIN R., NAJIB J., LAVILLE M., FRUCHART J. C., DEEB S., VIDAL-PUIG A., FLIER J., BRIGGS M. R., STAEELS B., VIDAL H. i współprac., 1997. *The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene*. J. Biol. Chem. 272, 18779-18789.
- FORMAN B. M., CHEN J., EVANS R. M., 1997. *Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 94, 4312-4317.
- FREEMAN S. R., DRAKE A. L., HEILIG L. F., GRABER M., MCNEALY K., SCHILLING L. M., DELLAVALLE R. P., 2006. *Statins, fibrates, and melanoma risk: a systematic review and meta-analysis*. J. Natl. Cancer Inst. 98, 1538-1546.
- FRÖHLICH E., WAHL R., 2015. *Chemotherapy and chemoprevention by thiazolidinediones*. Biomed. Res. Int., 10.1155/2015/845340.
- GARDETTE V., BONGARD V., DALLONGEVILLE J., ARVEILER D., BINGHAM A., RUIDAVETS J. B., AMOUYEL P., HAAS B., DUCMETIÈRE P., FERRIÈRES J., 2009. *Ten-year all-cause mortality in presumably health subjects on lipid-lowering drugs (from the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction [PRIME] prospective cohort)*. Am. J. Cardiol. 103, 381-386.
- GIOMETTI C. S., LIANG X., TOLLAKSEN S. L., WALL D. B., LUBMAN D. M., SUBBARAO V., RAO M. S., 2000. *Mouse liver selenium-binding protein decreased in abundance by peroxisome proliferators*. Electrophoresis. 21, 2162-2169.
- GROMMES C., LANDRETH G. E., SASTRE M., BECK M., FEINSTEIN D. L., JACOBS A. H., SCHLEGEL U., HENEKA M. T., 2006. *Inhibition of in vivo glioma growth and invasion by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist treatment*. Mol. Pharmacol. 70, 1524-1533.
- GUAN Y. F., ZHANG Y. H., BREYER R. M., DAVIS L., BREYER M. D., 1999. *Expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in human transitional bladder cancer and its role in inducing cell death*. Neoplasia 1, 330-339.
- GUPTA R. A., DUBOIS R. N., 2001. *Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2*. Nat. Rev. Cancer. 1, 11-21.
- GUPTA R. A., TAN J., KRAUSE W. F., GERACI W. W., WILLSON T. M., DEY S. K., DUBOIS R. N., 2000. *Prostaglandin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta in colorectal cancer*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 97, 13275-13280.
- HAN S., ROMAN J., 2006. *Rosiglitazone suppresses human lung carcinoma cell growth through PPAR gamma-dependent and PPAR gamma-independent signal pathways*. Mol. Cancer Ther. 5, 430-437.
- HASEGAWA K., OHASHI Y., ISHIKAWA K., YASUE A., KATO R., ACHIWA Y., NISHIO E., UDAGAWA Y., 2005. *Expression of cyclooxygenase-2 in uterine endometrial cancer and anti-tumor effects of a selective COX-2 inhibitor*. Int. J. Oncol. 26, 1419-1428.
- HASHIMOTO K., ETHRIDGE R. T., EVERS B. M., 2002. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits cell growth and invasion of human pancreatic cancer cells*. Int. J. Gastrointest. Cancer. 32, 7-22.
- HAYS T., RUSYN I., BURNS A. M., KENNETT M. J., WARD J. M., GONZALEZ F. J., PETERS J. M., 2005. *Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR alpha) in bezafibrate-induced hepatocarcinogenesis and cholestasis*. Carcinogenesis. 26, 219-227.
- HE Q., PANG R., SONG X., CHEN J., CHEN H., CHEN B., HU P., CHEN M., 2008. *Rosiglitazone suppresses the growth and invasiveness of SGC-7901 gastric cancer cells and angiogenesis in vitro via PPAR gamma dependent and independent mechanisms*. PPAR Res., 10.1155/2008/649808.
- HE T. C., CHAN T. A., VOGELSTEIN B., KINZLER K. W., 1999. *PPAR δ is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Cell 99, 335-345.
- HIDA T., YATABE Y., ACHIWA H., MURAMATSU H., KOZAKI K., NAKAMURA S., OGAWA M., MITSUDOMI T., SUGIURA T., TAKAHASHI T., 1998. *Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas*. Cancer Res. 58, 3761-3764.
- HOJKA A., RAPAK A., 2011. *Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (PPAR). Właściwości anty-proliferacyjne*. Post. Hig. Med. Dosw. 65, 404-413.
- ISSEMAN I., GREEN S., 1990. *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators*. Nature 347, 645-650.
- KASAI H., OKADA Y., NISHIMURA S., RAO M. S., REDDY J. K., 1989. *Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats following long-term exposure to a peroxisome proliferator*. Cancer Res. 49, 2603-2605.
- KIM J., SONG J., PARK K. W., 2015. *The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in metabolism, immunity and cancer*. Arch. Pharm. Res. 38, 302-312.
- KIM K. Y., AHN J. H., CHEON H. G., 2007. *Apoptotic action of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in human non-small-cell lung cancer is mediated via proline oxidase-induced reactive oxygen species formation*. Mol. Pharmacol. 72, 674-685.
- KREY G., BRAISSANT O., L'HORSET F., KALKHOVEN E., PERROUD M., PARKER M.G., WAHLI W. 1997. *Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay*. Mol. Endocrinol. 11, 779-791.
- LEE N. J., OH J. H., BAN J. O., SHIM J. H., LEE H. P., JUNG J. K., AHN B. W., YOON D. Y., HAN S. B., HAM Y. W., HONG J. T., 2013. *4-O-methylhonokiol, a PPAR γ agonist, inhibits prostate tumor growth: p21-mediated suppression of NF- κ B activity*. Br. J. Pharmacol. 168, 1133-1145.
- MISRA P., REDDY J. K., 2014. *Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation and excess*

- energy burning in hepatocarcinogenesis. *Biochimie*. 98, 63-74.
- MOTOMURA W., OKUMURA T., TAKAHASHI N., OBARA T., KOHGO Y., 2000. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ by troglitazone inhibits cell growth through the increase of p27^{Kip1} in human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res.* 60, 5558-5564.
- MRÓWKA M., GŁODKOWSKA-MRÓWKA E., 2011. Struktura, działanie i rola receptora-gamma peroksysomów aktywowanego przez proliferatory – PPAR γ . *Post. Biol. Kom.* 38, 629-652.
- MÜLLER R. 2016. PPAR β/δ in human cancer. *Biochimie*. 2, pii: S0300-9084(16)30193-6.
- NICKKHO-AMIRY M., McVEY R., HOLLAND C., 2012. Peroxisome proliferator-activated receptors modulate proliferation and angiogenesis in human endometrial carcinoma. *Mol. Cancer Res.* 10, 441-453.
- OGINO S., SHIMA K., BABA Y., NOSHO K., IRAHARA N., KURE S., CHEN L., TOYODA S., KIRKNER G. J., WANG Y. L., GIOVANNUCCI E. L., FUCHS C. S., 2009. Colorectal cancer expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG, PPAR gamma) is associated with good prognosis. *Gastroenterology* 136, 1242-1250.
- OHTA K., ENDO T., HARAGUCHI K., HERSHMAN J. M., ONAYA T., 2001. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2170-2177.
- OLIVER W. R., SHENK J. L., SNAITH M. R., RUSSELL C. S., PLUNKET K. D., BODKIN N. L., LEWIS M. C., WINEGAR D. A., SZNAIDMAN M. L., LAMBERT M. H., XU H. E., STERNBACH D. D., KLEWER S. A., HANSEN B. C., WILSON T. M., 2001. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98, 5306-5311.
- PALMER C. N., HSU M. H., GRIFFIN K. J., RAUCY J. L., JOHNSON E. F., 1998. Peroxisome proliferator-activated receptor- α expression in human liver. *Mol. Pharmacol.* 53, 14-22.
- PANDHARE J., COOPER S. K., PHANG J. M., 2006. Proline oxidase, a proapoptotic gene, is induced by troglitazone: evidence for both peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent and -independent mechanisms. *J. Biol. Chem.* 281, 2044-52.
- PETERS J. M., CATTLEY R. C., GONZALEZ F. J., 1997. Role of PPAR α in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. *Carcinogenesis* 18, 2029-2033.
- PETERS J. M., SHAH Y. M., GONZALEZ F. J., 2012. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in carcinogenesis and chemoprevention. *Nat. Rev. Cancer.* 12, 181-195.
- PETERS J. M., GONZALES F. J., MÜLLER R., 2015. Establishing the role of PPAR β/δ in carcinogenesis. *Trends Endocrinol. Metabol.* 26, 595-607.
- POLYAK K., XIA Y., ZWEIER J. L., KINZLER K. W., VOGELSTEIN B., 1997. A model for p53-induced apoptosis. *Nature* 389, 300-305.
- RAMAN P., KOENIG R. J., 2014. PAX8-PPAR γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 616-623.
- SAIDI S. A., HOLLAND C. M., CHARNOCK-JONES D. S., SMITH S. K., 2006. In vitro and in vivo effects of the PPAR α agonists fenofibrate and retinoic acid in endometrial cancer. *Mol. Cancer.* 5, 13.
- SALVO F., BAZIN F., ROBINSON P., MOORE N. D., 2014. Fibrates and risk of cancer in tissues with high PPAR- α concentration: A nested case-control study. *Drug Saf.* 37, 361-368.
- SCHOOJANS K., WATANABE M., SUZUKI H., MAHFOUDI A., KREY G., WAHLI W., GRIMALDI P., STAEIS B., YAMAMOTO T., AUWERX J., 1995. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J. Biol. Chem.* 270, 19269-19276.
- SCHWAB M., REYNDERS V., LOITSCH S., SHASTRI Y. M., STEINHILBER D., SCHRÖDER O., STEIN J., 2008. PPAR γ is involved in mesalazine-mediated induction of apoptosis and inhibition of cell growth in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 29, 1407-1414.
- SHAH Y. M., MORIMURA K., YANG Q., TANABE T., TAKAGI M., GONZALEZ F. J., 2007. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation. *Mol. Cell. Biol.* 27, 4238-4247.
- SHAPAZ A., ÖNAL B., YESILYURT A., HAN Ü., DELIBASI T., 2015. BRAF(V600E) mutation, RET/PTC1 and PAX8-PPAR gamma rearrangements in follicular epithelium derived thyroid lesions – institutional experience and literature review. *Balkan Med. J.* 32, 156-166.
- SHUREIQI I., JIANG W., ZUO X., WU Y., STIMMEL J. B., LEESNITZER L. M., MORRIS J. S., FAN H., FISCHER S. M., LIPPMAN S. M., 2003. The 15-lipoxygenase-1 product 13-S-hydroxyoctadecadienoic acid down-regulates PPAR- δ to induce apoptosis in colorectal cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100, 9968-9973.
- SOSLOW R. A., DANNENBERG A. J., RUSH D., WOERNER B. M., KHAN K. N., MASFERRER J., KOKI A. T., 2000. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer* 89, 2637-2645.
- STRAKOVA N., EHRMANN J., BARTOS J., MALIKOVA J., DOLEZEL J., KOLAR Z., 2005. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) agonists affect cell viability, apoptosis and expression of cell cycle related proteins in cell lines of glial brain tumors. *Neoplasma* 52, 126-136.
- SUNAMI E., TSUNO N. H., KITAYAMA J., SAITO S., OSADA T., YAMAGUCHI H., TOMOZAWA S., TSURUO T., SHIBATA Y., NAGAWA H., 2002. Decreased synthesis of matrix metalloproteinase-7 and adhesion to the extracellular matrix proteins of human colon cancer cells treated with troglitazone. *Surg. Today.* 32, 343-350.
- TACHIBANA K., YAMASAKI D., ISHIMOTO K., DOI T., 2008. The role of PPARs in cancer. *PPAR Res.*, doi:10.1155/2008/102.
- TONTOZ P., SPIEGELMAN B. M., 2008. Fat and Beyond: The diverse biology of PPAR γ . *Ann. Rev. Biochem.* 77, 289-312.
- TUCKER O. N., DANNENBERG A. J., YANG E. K., ZHANG F., TENG L., DALY J. M., SOSLOW R. A., MASFERRER J. L., WOERNER B. M., KOKI A. T., FAHEY T. J., 1999. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* 59, 987-990.
- VU-PHAN D., GRACHTCHOUK V., YU J., COLBY L. A., WICHA M. S., KOENIG R. J., 2013. The thyroid cancer PAX8-PPARG fusion protein activates Wnt/TCF-responsive cells that have a transformer phenotype. *Endocr. Relat. Cancer* 20, 725-739.
- WAN Z., SHI W., SHAO B., SHI J., SHEN A., MA Y., CHEN J., LAN Q., 2011. Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist pioglitazone

- inhibits β -catenin-mediated glioma cell growth and invasion.* Mol. Cell. Biochem. 349, 1-10.
- WANG G., CAO R., WANG Y., QIAN G., DAN H.C., JIANG W., JU L., WU M., XIAO Y., WANG X., 2016. *Simvastatin induces cell cycle arrest and inhibits proliferation of bladder cancer cells via PPAR γ signalling pathway.* Sci Rep. 25, 35783.
- WILLSON T. M., BROWN P. J., STRENBACH D. D., HENKE B. R., 2000. *The PPARs: from orphan receptors to drug discovery.* J. Med. Chem. 43, 527-550.
- WINCZYK K., 2008. *Znaczenie receptorów gamma aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PPAR γ) w nowotworach gruczołów dokrewnych.* Endokrynol. Pol. 59, 156-166.
- WOOD W. M., SHARMA V., BAUERLE K. T., PIKE L. A., ZHOU Q., FRETWELL D. L., SCHWEPPE R. E., HAUGEN B. P., 2011. *PPAR γ promotes growth and invasion of thyroid cancer cells.* PPAR Res., doi:10.1155/2011/171765.
- WU T. T., NIU H. S., CHEN L. J., CHENG J. T., TONG Y. C., 2016. *Increase of human prostate cancer cell (DU145) apoptosis by telmisartan through PPAR-delta pathway.* Eur. J. Pharmacol. 775, 35-42.
- YANG L., ZHANG H., ZHOU Z. G., YAN H., ADELL G., SUN X. F., 2011. *Biological function and prognostic significance of peroxisome proliferator-activated receptor δ in rectal cancer.* Clin. Cancer Res. 17, 3760-3770.
- YANG Q., NAGANO T., SHAH Y., CHEUNG C., ITO S., GONZALEZ F. J., 2008. *The PPAR α -humanized mouse: a model to investigate species differences in liver toxicity Mediated by PPAR α .* Toxicol. Sci. 101, 132-139.
- YANG W. L., FRUCHT H., 2001. *Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells.* Carcinogenesis 22, 1379-1383.
- YOKOYAMA Y., XIN B., SHIGETO T., MIZUNUMA H., 2011. *Combination of ciglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, and cisplatin enhances the inhibition of growth of human ovarian cancers.* J. Cancer Res. Clin. Oncol. 137, 1219-1228.
- YOKOYAMA Y., XIN B., SHIGETO T., UMEMOTO M., KASAI-SAKAMOTO A., FUTAGAMI M., TSUCHIDA S., AL-MULLA F., MIZUNUMA H., 2007. *Clofibrate acid, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligand, inhibits growth of human ovarian cancer.* Mol. Cancer Ther. 6, 1379-1386.
- YOSHINAGA M., KITAMURA Y., CHAEN T., YAMASHITA S., TSURUTA S., HISANO T., IKEDA Y., SAKAI H., NAKAMURA K., TAKAYANAGI R., MUTO Y., 2009. *The simultaneous expression of peroxisome proliferator-activated receptor delta and cyklo-oxygenase-2 may enhance angiogenesis and tumor venous invasion in tissues of colorectal cancers.* Dig. Dis. Sci. 54, 1108-1114.
- YOUSEFI B., SAMADI N., BARADARAN B., SHAFIEI-IRANNEJAD V., ZARGHAMI N., 2016. *Peroxisome proliferator-activated receptor ligands and their role in chronic myeloid leucemia: therapeutic strategies.* Chem. Biol. Drug Des. 88,17-25.
- YU H. N., LEE Y. R., NOH E. M., LEE K. S., KIM J. S., SONG E. K., HAN M. K., LEE Y. C., KWON K. B., LEE S. J., YOUN H. J., JUNG S. H., 2008. *Induction of G1 phase arrest and apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells by troglitazone, a synthetic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) ligand.* Cell Biol. Int. 32, 906-912.
- ZAVERI N. T., SATO B. G., JIANG F., CALAOAGAN J., LADEROUTE K. R., MURPHY B. J., 2009. *A novel peroxisome proliferator-activated receptor delta antagonist, SR13904, Has anti-proliferative activity in human cancer cells.* Cancer Biol. Ther. 8, 1252-1261.

KOSMOS Vol. 67, 2, 361–373, 2018

ANNA SZYDŁOWSKA, ALEKSANDRA KURZYŃSKA, ZUZANNA KUNICKA, IWONA BOGACKA

*Department of Animal Anatomy and Physiology, Faculty of Biology and Biotechnology, University of Warmia and Mazury in Olsztyn,
1A Oczapowskiego Str., 10-718 Olsztyn, E-mail: iwonab@uwm.edu.pl*

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS IN CARCINOGENESIS – FACTS AND CONTROVERSIES

Summary

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) belong to the nuclear receptor family. So far, three isoforms of PPARs: alpha, beta and gamma have been described. As ligand-dependent transcription factors, they participate in the regulation of diverse physiological processes. PPARs are involved in the regulation of lipid and glucose metabolism. They also control inflammatory processes or cell proliferation and differentiation. PPARs are also implicated in the regulation of reproductive functions. Furthermore, results of several studies clearly indicate, that PPARs are involved in carcinogenesis. PPAR α mediates in hepatocellular tumor growth in rodents, but its role in human hepatocytes is not so obvious as in rodents. The role of PPAR β/δ in carcinogenesis still remains unclear. It is believed, that PPAR β/δ has important function in colorectal tumor growth. In turn, the expression of PPAR γ has been demonstrated in different types of tumor cells and its role in carcinogenesis seems the most complex. There are reports that indicate antiproliferative and proapoptotic effects of PPAR γ activation. It has been also demonstrated that PPAR γ ligands inhibit angiogenesis and induce terminal differentiation. In this review, we summarize current findings regarding the involvement of the three PPAR isoforms in carcinogenesis.

Key words: cancer, carcinogenesis, nuclear receptors, PPAR ligands, transcription factors