

Received: 2005.04.15
Accepted: 2005.08.29
Published: 2005.10.04

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów- γ (PPAR- γ) oraz ich rola w immunoregulacji i kontroli reakcji zapalnej*

Peroxisome proliferator-activated receptors- γ (PPAR- γ) and their role in immunoregulation and inflammation control

Milena Sokołowska¹, Marek L. Kowalski², Rafał Pawliczak¹

¹ Zakład Immunopatologii, Katedra Immunologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Immunologii Klinicznej, Katedra Immunologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów (PPAR- γ) należą do nadrodziny jądrowych receptorów, działających jako czynniki transkrypcyjne regulujące ekspresję genów. Dotychczas zwracano uwagę przede wszystkim na ich rolę w różnicowaniu i proliferacji adipocytów, metabolizmie lipidów, regulacji insulinowrażliwości i apoptozie. Obecnie pojawia się coraz więcej dowodów na udział PPAR- γ w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej, a zwłaszcza przebiegu reakcji zapalnej. PPAR- γ są umiejscowione w licznych strukturach układu immunologicznego, a mediatory zapalenia, takie jak kwas arachidonowy i jego metabolity są ich aktywnymi, wybiórczymi ligandami. Zapalenie leży u podstaw wielu chorób przewlekłych, takich jak astma, miażdżyca, reumatoidalne zapalenie stawów czy przewlekłe zapalne choroby jelit. W eksperymentalnych modelach zwierzęcych udowodniono przyczynowy związek pomiędzy PPAR- γ a powstawaniem i przebiegiem tych chorób. Co więcej, wykazano skuteczność agonistów PPAR- γ w ich farmakoterapii. Sugeruje to, że PPAR- γ mogą stać się punktem uchwytu nowych substancji o działaniu przeciwzapalnym. W opracowaniu przedstawiamy pełną charakterystykę PPAR- γ : budowę ich genu i białka, ligandy, mechanizm działania i zestawienie genów regulowanych przez PPAR- γ . Szczególny nacisk położono na prześledzenie roli PPAR- γ w kontroli odpowiedzi immunologicznej i kształtowaniu przebiegu zapalenia. Wreszcie, podsumowano dotychczasowe doniesienia o klinicznym znaczeniu PPAR- γ , w patogenezie takich chorób jak astma, miażdżyca, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna.

Słowa kluczowe:

PPAR • receptory jądrowe • czynniki transkrypcyjne • immunoregulacja • zapalenie

Summary

Peroxisome proliferator-activated receptors- γ (PPAR- γ) are members of the nuclear receptor superfamily containing transcription factors regulating gene expression. PPAR- γ have attracted attention so far as key factors in adipogenesis, lipid metabolism, insulin sensitivity, and apoptosis. Recently, growing evidence points to their implication in the regulation of the immune response, particularly in inflammation control. Not only are PPAR- γ found in various structures of the immune system, but many inflammatory mediators, such as arachidonic acid and its metabolites, also act as potent and specific ligands of them. Inflammation is the basis of the pathogenesis of

* Praca była częściowo finansowana z grantu Komitetu Badań Naukowych nr 3P04A02124

such chronic diseases as bronchial asthma, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, and chronic inflammatory bowel diseases. The causative relationship between PPAR- γ activity and the pathogenesis of these inflammatory disorders has been found in specific animal models. Moreover, PPAR- γ agonists have been shown to act as potent anti-inflammatory agents. Thus, PPAR- γ can serve as potential therapeutic targets in the treatment of inflammation. The aim of this paper is to present the characteristics of PPAR- γ regarding their gene and protein structures, ligand selectivity, mechanisms of action, and target genes. The review highlights the roles that PPAR- γ play in inflammation and immune responses. Particular emphasis is focused on their roles in asthma, atherosclerosis, rheumatoid arthritis and chronic inflammatory bowel diseases.

Key words: PPAR • nuclear receptors • transcription factors • immunoregulation • inflammation

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/8218.pdf

Word count: 3788

Tables: 2

Figures: 2

References: 159

Adres autorki: lek. med. Milena Sokołowska, Zakład Immunopatologii, Katedra Immunologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, e-mail: rorrim@wp.pl

Wykaz skrótów: **COX-2** – cyklooksygenaza 2; **G-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; **HMG-CoA** – 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A; **15(S)HETE** – kwas 15(S)-hydroksyeikozatetraenowy; **9-HODE** – kwas 9-hydroksyoktadekadienowy; **13(S)HODE** – kwas 13(S)-hydroksyoktadekadienowy; **INOS** – indukowana syntaza tlenu azotu; **LPL** – lipaza lipoproteinowa; **OxLDL** – utlenione lipoproteiny o małej gęstości; **PA t.1** – aktywator plazminogenu typ 1; **PGE₂** – prostaglandyna E₂; **15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂** – 15-deoksy-delta-12,14-prostaglandyna J2

WSTĘP

Czynniki transkrypcyjne PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) należą do nadrodziny receptorów jądrowych hormonów, w skład której wchodzi także receptory steroidowe, receptory hormonów tarczycy, witaminy D i kwasu retinowego [34,86]. PPAR zostały po raz pierwszy opisane jako jądrowe receptory syntetycznych substancji, zwanych proliferatorami peroksydomów, które regulowały transkrypcję docelowych genów. Wkrótce okazało się, że wiele naturalnych i syntetycznych substancji działa wybiórczo poprzez te receptory, ale skomplikowana nazwa pozostała [59]. Obecnie znane są trzy białka PPAR: PPAR- α , PPAR- β (zwany także PPAR- δ lub NUC1) oraz PPAR- γ [115]. PPAR- α znajduje się głównie w brunatnej tkance tłuszczowej, nerkach, sercu i w mięśniach szkieletowych. PPAR- β znajduje się w wielu tkankach, ale największą ekspresją tego białka charakteryzują się przelyk, nerki i serce. PPAR- γ ulega ekspresji w tkance tłuszczowej, jelitach, siatkówce, a także – według coraz liczniejszych doniesień – w wielu strukturach układu immunologicznego [59]. Rodzina białek PPAR pełni znaczącą rolę w gospodarce węglowodanowo-lipidowej. PPAR- α odpowiada za katabolizm lipidów i ich przemiany wewnątrzkomórkowe [26,94,115]. Funkcja PPAR- β nie jest do tej pory jasno sprecyzowana. Prawdopodobnie również bierze udział w przemianach lipidowych [4,115], a także pośredniczy w implantacji zarodka [80]. PPAR- γ pełni natomiast ważną rolę w różnicowaniu i dojrzewaniu adipocytów [115]. Zwiększa także wrażliwość tkanek na insulinę, co prowadzi do zmniejszenia pozakomórkowego stężenia glukozy

[109,110,115]. Tiazolidinediony (glitazony) są syntetycznymi ligandami PPAR- γ . Od niedawna są stosowane z powodzeniem w terapii cukrzycy, głównie w celu przełamania tkankowej insulinooporności [75]. Ostatnie doniesienia sugerują, że PPAR- γ oprócz udziału w utrzymaniu homeostazy węglowodanowo-lipidowej, odgrywają także znaczącą rolę w immunoregulacji, a szczególnie w kontroli reakcji zapalnej. Pierwsze spostrzeżenia dotyczące roli białek PPAR w kontroli zapalenia pochodzą z doświadczenia, w którym myszy pozbawione genu PPAR- α , odpowiadały zaostrożoną i przedłużoną reakcją zapalną na kwas arachidonowy i LTB₄ [27]. Dodatkowo zauważono, że kwas arachidonowy i jego metabolity, LTB₄ oraz PGJ₂ są silnymi, wybiórczymi agonistami PPAR- α i PPAR- γ [27]. Naturalne i syntetyczne ligandy PPAR- γ skutecznie działają przeciwzapalnie w modelach eksperymentalnych chorób: astmy oskrzelowej [49,135,150] zapalenia stawów i jelit [58,117,125]. Poza tym umiejscowienie PPAR- γ w licznych strukturach układu immunologicznego sugeruje, że rola ich w immunoregulacji musi być bardziej znacząca od przypisywanej im dotychczas.

CHARAKTERYSTYKA PPAR- γ

Opis działania PPAR- γ na poziomie molekularnym

Białko PPAR- γ o ciężarze 60 kDa składa się z trzech funkcjonalnych domen. N-końcowy fragment białka PPAR- γ , ulegając fosforylacji lub defosforylacji, jest odpowiedzialny za czynnościową regulację funkcji receptora [50,120,157]. Domena wiążąca ligand (LBD – ligand binding domain) ma

skomplikowaną strukturę drugorzędową. Zbudowana jest z 13 alfa-helis i 4 struktur-beta [98]. Kieszonki wiążące ligand, o rozmiarze 1300 Å, są trzykrotnie większe niż u innych receptorów jądrowych i z tego powodu mogą wiązać duże cząsteczki kwasów tłuszczowych w rozmaitych konfiguracjach, co poniekąd tłumaczy różnorodną strukturę ligandów PPAR- γ [98,137]. Ligand łączy się z PPAR- γ za pomocą wiązań wodorowych [79], co powoduje zmianę przestrzennej struktury LBD, a dokładniej jej fragmentu zwanego AF2 (activation function 2 domain) [107]. Po związaniu z ligandem PPAR- γ łączy się z innym jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym – receptorem retinoidu X (RXR – retinoid X receptor). Dopiero taki heterodimer tworzy funkcjonalny czynnik transkrypcyjny, który wiąże się z konkretną sekwencją nukleotydów w promotorach docelowych genów. Ta sekwencja nazwana PPRE (peroxisome proliferator response element) składa się z 13 nukleotydów AGGTCA-dowolny nukleotyd-AGGTCA. DBD (DNA binding domain) – domena wiążąca DNA łączy się z PPRE za pomocą „palców cynkowych”. Połączenie takie reguluje transkrypcję docelowych genów, pobudzając lub hamując ich ekspresję [79,148] (tabela 1).

W procesie tym mogą brać udział dodatkowe tzw. koaktywatory lub koinhibitory, które łącząc się z PPAR- γ regulują jego funkcję [65,72] (tabela 2). Nie są one jednak niezbędne, do tego by PPAR- γ spełniało swoją funkcję [14] (ryc. 1).

Budowa genu, poziom ekspresji i lokalizacja PPAR- γ

Ludzki gen PPAR- γ składa się z dziewięciu eksonów oznaczanych jako: A1, A2, B oraz 1, 2, 3, 4, 5, 6. Znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu trzeciego – 3p25. Poprzez alternatywny start miejsca transkrypcji i zjawisko alternatywnego składania pierwotnego transkryptu powstają trzy izoformy mRNA: PPAR- γ 1, PPAR- γ 2 [36] i PPAR- γ 3 [37,87], różniące się końcem 5', każda pod kontrolą własnego promotora. mRNA PPAR- γ 1 jest kodowany przez eksony A1, A2 i eksony 1-6, mRNA PPAR- γ 2 przez eksony B i 1-6 [36,44,61], natomiast mRNA PPAR- γ 3 przez ekson A2 i 1-6 [37,44]. Mimo że istnieją trzy izoformy mRNA PPAR- γ powstają z nich dwie izoformy białka: PPAR- γ 1 i PPAR- γ 2. PPAR- γ 2 jest dłuższe o 28 aminokwasów na N-końcu, jako skutek transkrypcji i następczej translacji eksonu B. Eksony A1 i A2 nie ulegają translacji, co powoduje, że izoforma mRNA PPAR- γ 1 i PPAR- γ 3 ulega translacji do tego samego białka (ryc. 2). Obie izoformy różnią się nieco funkcją i umiejscowieniem w tkankach. PPAR- γ 2 silniej indukuje adipogenezę i „współpracuje” z koaktywatorami z kompleksu TRAP [95].

Białko PPAR- γ 1 występuje w tkankach człowieka dużo częściej niż PPAR- γ 2 [36]. PPAR γ 1 znajduje się w hepatocytach i makrofagach [46,158]. PPAR γ 2 znajduje się głównie w adipocytach. Największe stężenia białka PPAR- γ zlokalizowano w jelicie grubym [36], średnie w nerkach, wątrobie, jelicie cienkim [36] i szpiku kostnym [32], podczas gdy w mięśniach znajduwane są jedynie śladowe ilości. W ciągu ostatnich lat pojawiło się wiele dowodów obecności białka PPAR- γ w strukturach układu immunologicznego u człowieka. PPAR- γ są obecne w czerwonej i białej miazdze śledziony [139], kępkach Payera [139], limfocytach T [19,144], monocytach [68,104,132], makrofagach [1,16,17,107,108], komórkach hematopoetycznych szpi-

ku kostnego [46], a także w wielu komórkach „pomocniczych”, takich jak komórki nabłonkowe [141].

O znaczącej roli, jaką ogrywają PPAR- γ w organizmie pośrednio świadczy to, że delekcja genu PPAR- γ w postaci homozygotycznej u myszy jest letalna już w 10 dniu rozwoju zarodkowego [2,67].

Ligandy PPAR- γ

Wiele nienasyconych kwasów tłuszczowych aktywuje PPAR- γ w stężeniach mikromolowych [63,152], co wykazano w badaniach *in vitro*. Ponieważ wiele z nich krąży w osoczu w takich fizjologicznych stężeniach [56] możliwe jest, że są one zdolne do pobudzenia receptorów jądrowych PPAR- γ . Jednak nie ma jednoznacznych danych, w jakich stężeniach występują wewnątrzkomórkowo i w jakich stężeniach mogą aktywować PPAR- γ *in vivo*. Ligandami PPAR- γ , występującymi naturalnie są wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas arachidonowy, kwas linolowy, fosfolipidy i kwas lizofosfatydowy [63,88]. Są nimi również produkty ich przemian metabolicznych, powstające zwłaszcza w szlaku cyklooksygenazy i lipooksygenazy, takie jak: 9-HODE, 13-(S)-HODE, 15-(S)-HETE [41,62,66,96,155].

Jednym z najsilniejszych agonistów PPAR- γ , o stałej dysocjacji K_d wahającej się w zależności od gatunku pomiędzy 325 nM i 2,5 μ M jest 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ [42,62,125]. Powstaje jako produkt nieenzymatycznej izomeryzacji i dehydratacji PGD₂ [25,148]. Taki proces prawdopodobnie nie zachodzi w żywych komórkach, a to budzi wątpliwości co do istnienia 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ *in vivo*. Możliwa jest jednak dehydratacja PGD₂ do PGJ₂ w obecności albumin *in vivo*, co wykazano u *Clavularia viridis* [50,157]. Ostatnie badania wykazały także obecność 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ w tkance objętej procesem zapalnym [45]. Niedawno wykazano również, że wśród naturalnych, silnych (K_d = 40 nM) ligandów PPAR- γ są utlenione lipoproteiny o małej gęstości-OxLDL [24,96], a także C-końcowy fragment (C-36) α 1-antytrypsyny [28].

Spośród syntetycznych ligandów receptorów jądrowych swoistymi (K_d \approx 40 nM), silnymi agonistami receptorów PPAR- γ są tiazolidinediony (glistazony). Tiazolidinediony zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, zmniejszają poziom glukozy w osoczu u człowieka [85], zmniejszają ilość krążących kwasów tłuszczowych [6,123,149]. Działają wybiórczo poprzez PPAR- γ [75,108,149]. Zarejestrowane są jako leki przeciwcukrzycowe, stosowane szczególnie w przełamaniu tkankowej insulinoporności. Prowadzone są intensywne poszukiwania innych, syntetycznych ligandów PPAR. GW-7845, analog tyrozyny, okazał się bardzo silnym i wysoce selektywnym agonistą PPAR- γ [47,99] o skutecznym działaniu przeciwcukrzycowym, przeciwnowotworowym i przeciwmiażdżycowym [21,78,127]. Istnieją również związki, które działają na wszystkie białka z rodziny PPAR, a nie tylko wybiórczo na PPAR- γ . Najbardziej znane wśród nich są fibraty – skuteczne leki stosowane w hipertrójglicerydemii i hipercholesterolemii. Bezafibrat aktywuje PPAR- α i PPAR- γ w tym samym stężeniu, natomiast fenofibrat i klobfibrat działają dziesięciokrotnie mniej wybiórczo na PPAR- γ niż na PPAR- α [11].

Nieliczne doniesienia sugerują, że niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne działają również poprzez PPAR- γ .

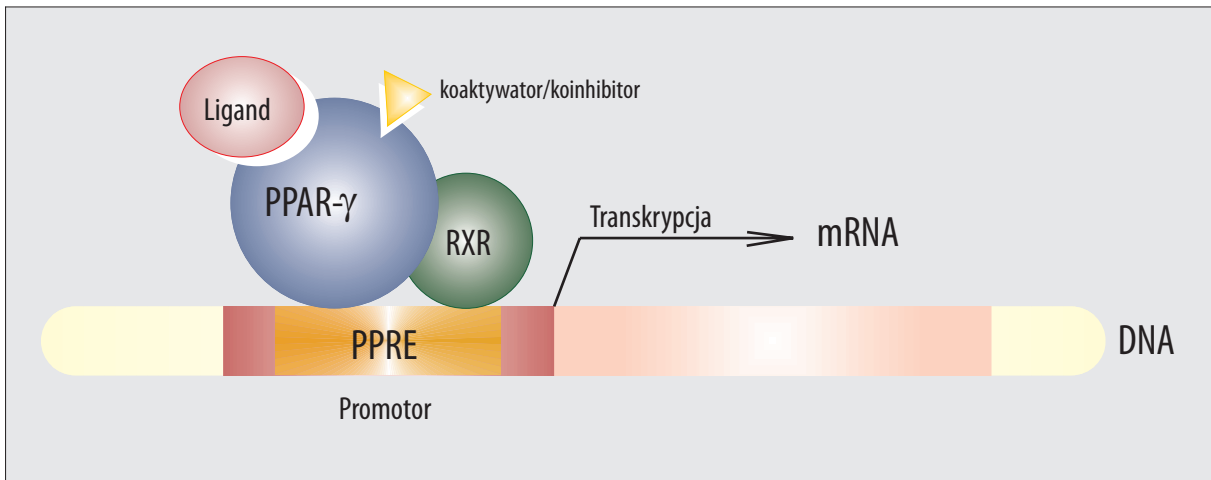
Tabela 1. Geny, których transkrypcja jest regulowana przez PPAR- γ

Gen	Funkcja	Regulacja przez PPAR	Piśmiennictwo
Immunoregulacja			
SR-A (scavenger receptor A)	receptor powierzchniowy makrofagów. Pośredniczy w łączeniu, internalizacji i przetwarzaniu wewnątrzkomórkowym makromolekuł	↓	[108]
iNOS	wytwarzanie tlenku azotu; silny mediator zapalenia	↓	[107,108,145]
MMP-9 (matrix metalloproteinase 9)	cynkowa, wydzielnicza metaloproteaza, która degraduje kolagen w przestrzeni zewnątrzkomórkowej	↓	[107,126]
CD 36	receptor OxLDL	↑	[96,107]
NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)	unieszkodliwia chemoatraktanty neutrofilowe	↑	[47]
COX-2	wytwarzanie prostaglandyn	↑ ↓	[103,104] [153]
Inhibitor PA t.1	blokuje aktywację plazminogenu	↓	[126]
Syntaza TX	wytwarzanie tromboksanu	↓	[126]
TXR	receptor tromboksanu	↓	[126]
IL-2	kontrola różnicowania i proliferacji limfocytów T	↓	[19,23,154]
IL-12 p40	pozytywny regulator wytwarzania INF- γ przez limfocyty T	↓	[145]
TNF- α	silny mediator zapalenia; potencjalny czynnik insulinooporności	↓	[122]
IL-8	reguluje chemotaksję leukocytów	↓ ↑	[71] [103]
Gospodarka lipidowo-węglowodanowa			
aP2 (adipocyte fatty acid binding protein)	wewnątrzkomórkowe wiązanie kwasów tłuszczowych	↓	[133]
LPL	hydroliza trójglicerydów	↓	[52,114]
FATP (fatty acid transporter)	receptor powierzchniowy; transport kwasów tłuszczowych do wnętrza komórki	↑	[93]
L-FABP (fatty acid binding protein)	udział w adipogenezie, transporcie i magazynowaniu kwasów tłuszczowych	↑	[47]
Leptyna	hormon wytwarzany przez adipocyty ograniczający pobieranie jedzenia	↓	[7,81]
Acyl-CoA syntetaza	lipogeneza i/lub katabolizm lipidów	↑	[116]
AQ-Pap	wspomaga wydzielanie glicerolu z tkanki tłuszczowej; podtrzymuje homeostazę glukozy w organizmie	↑	[60]
PEPCK (phosphoenolopyruvate carboxykinase)	synteza glicerolu; glukoneogeneza	↑	[35]
SCD1 (stearoyl-CoA desaturase 1)	konwersja kwasów tłuszczowych	↓	[140]
HMG-CoA syntaza	synteza HMG-CoA	↑	[52]
HMG-CoA reduktaza	przekształca HMG-CoA do miewalonianu, katalizuje etap ograniczający szybkość szlaku biosyntezy cholesterolu	↑	[52]
ACBP (acyl-CoA binding protein)	wiąże estry acyl-CoA regulując ich dostępność metaboliczną	↑	[48]
ADRP (adipose differentiation-related protein)	pośredniczy w różnicowaniu adipocytów	↑	[145]

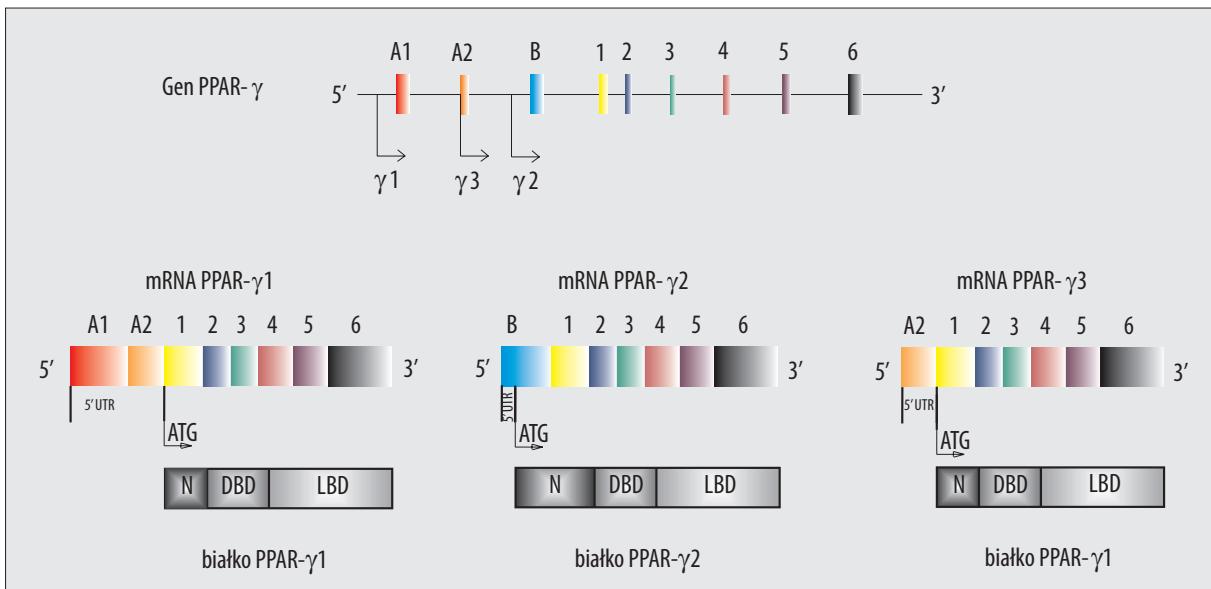
ABCG1 (ATP-binding cassette, subfamily G1)	reguluje transport cholesterolu i fosfolipidów do makrofagów	↑	[145]
ABCA1 (ATP-binding cassette subfamily A)	reguluje eksport cholesterolu do apolipoprotein apoA-I i apoE	↑	[91]
Ech1 (enoyl coenzyme A hydratase 1)	prawdopodobnie bierze udział w beta oksydacji w peroksyosomach	↑	[39,145]
Pex11a (peroxymal biogenesis factor 11a)	reguluje ekspresję peroksyosomów	↑	[145]
α-mannozydaza II	katalizuje konwersję mannozy do struktur kompleksowych.	↑	[145]
Cpt1a (carnitine pamiitoyl transferase 1a)	translokacja kwasów tłuszczowych do mitochondriów	↑	[145]
adipofilina	białko związane z różnicowaniem adipocytów	↑	[47]
11β-HSD (11β-hydroxysteroid dehydrogenase)	kontroluje wewnątrzkomórkową konwersję kortyzonu w kortyzol	↓	[7]
glukagon	czynnościowy antagonist insuliny, stymulujący wyrzut glukozy z wątroby	↓	[113]
Acrp30 (adipocyte-related complement protein 30)	zmniejsza stężenia glukozy, trójglicerydów i WKT	↑	[6]
CAP (c-Cbl-associated protein)	współdział w insulinozależnym transporcie glukozy do komórki	↑	[106]
IRS-2 (insulin receptor-mediated signaling)	udział w przekazywaniu sygnału przez receptor dla insuliny	↑	[6]
Inne			
UCP-1 (uncoupling protein-1)	transporter protonów; bierze udział w termogenezie w mitochondriach brunatnej tkanki tłuszczowej	↑	[105,131]
UCP-2 (uncoupling protein-2); UCP-3 (uncoupling protein-3)	transporter protonów; bierze udział w termogenezie w mitochondriach brunatnej tkanki tłuszczowej	↑	[15,89]
UDP-glucuronosyltransferase 1A9	przyłącza kwas glukuronowy do kwasów żółciowych, bilirubiny, kwasów tłuszczowych, androgenów, estrogenów, progestagenów	↑	[3]
Cyklina D	transformacja nowotworowa komórki; onkogen	↓	[142]
HGF (hepatocyte growth factor)	wzrost i różnicowanie hepatocytów	↑	[55]
RegIA (regeneration gene IA)	transformacja nowotworowa komórki; marker nowotworowy	↓	[47]
CYP 19 (aromataza)	katalizuje powstawanie estrogenów C18 z androgenów C19	↓	[111]

Tabela 2. Koaktywatory i koinhibitory PPAR-γ

Nazwa	Funkcja	Piśmiennictwo
NCoR (nuclear receptor corepressor)	koinhibitor – pośredniczy w blokowaniu PPAR-γ przez insulinę	[69]
SRC-1 (steroid receptor coactivator-1)	koaktywator – wzmacnia transaktywację heterodimeru PPAR-γ-RXR	[29,146,159]
p300 (E1A-binding protein, 300kD)	koaktywator – razem z CBP pośredniczy w pobudzeniu PPAR-γ przez tiazolidinediony	[142]
CBP (CREB-binding protein)	koaktywator – pośredniczy w pobudzeniu PPAR-γ przez tiazolidinediony	[129]
TRAP complex (thyroid hormone receptor-associated proteins)	koaktywator – niezbędny w zależnym od PPAR-γ2 różnicowaniu adipocytów	[43]
FABP (fatty acid-binding protein)	koaktywator – pośredniczy w pobudzeniu PPAR-γ przez selektywne ligandy	[130]
PBP (PPAR-binding protein)	koaktywator – wzmacnia transaktywację PPAR-γ	[156]



Ryc. 1. Regulacja transkrypcji genów przez PPAR- γ . Po związaniu z ligandem PPAR- γ łączy się z receptorem retinoidu X- RXR. Jako heterodimer wiąże się z PPRE (PPAR response element) w promotorze docelowego genu. Po połączeniu się z konkretną sekwencją nukleotydów dochodzi do pobudzenia lub zahamowania transkrypcji docelowego genu. W procesie tym mogą brać udział dodatkowe koaktywatory lub koinhibitory PPAR- γ , które tworzą dodatkową pętlę regulacyjną



Ryc. 2. Budowa genu, alternatywnych transkryptów mRNA oraz izoform białka PPAR- γ . Gen *PPAR- γ* znajduje się u człowieka na krótkim ramieniu chromosomu 3 (3p25). Składa się z 9 eksonów: A1, A2, B, 1, 2, 3, 4, 5, 6; na ryc. zaznaczono alternatywny start miejsca transkrypcji, w wyniku której powstają trzy dojrzałe alternatywne transkrypty mRNA PPAR- γ 1, PPAR- γ 2 oraz PPAR- γ 3. Ponieważ eksony A1 i A2, nie ulegają translacji (należą do 5'UTR- 5'untranslated region), powstają dwa rodzaje białka PPAR- γ 1 i PPAR- γ 2. Białko PPAR- γ 2 jest dłuższe o 28 aminokwasów na N-końcu. Schematycznie przedstawiono budowę białka PPAR- γ ; LBD to domena wiążąca ligand, DBD – domena wiążąca DNA, N – N-końcowy fragment białkowy

Indometacyna, ibuprofen i fenoprofen, w dużych stężeniach, mają zdolność aktywacji PPAR- γ [54,74].

Nieodwracalnym antagonistą, o wybiórczym działaniu w stosunku do PPAR- γ jest GW9662. Zmienia strukturę domeny wiążącej ligand, co powoduje zablokowanie adipogenezy *in vitro* [47,73]. BADGE (bisphenol A diglycidyl ether) jest zsyntetyzowanym niedawno, wybiórczym antagonistą PPAR- γ , który blokuje działania wywołane przez tiazolidinediony [151]. Innym, wysoce wybiórczym antagonistą PPAR- γ , działającym w nanomolowym stężeniu jest T0070907. Blokuje współpracę

PPAR- γ z ich koaktywatorami, promując działanie koinhibitorów [70].

ROLA PPAR- γ W IMMUNOREGULACJI I KONTROLI ZAPALENIA

Metabolity PGD₂ są głównymi produktami metabolizmu kwasu arachidonowego w makrofagach [138]. Prawdopodobnie są endogennymi ligandami PPAR- γ w tych komórkach. PPAR- γ są obecne w monocytach w małych ilościach, ale podczas różnicowania się w makrofagi ekspresja ich wzrasta [132]. Pochodzące ze szpiku kostnego, spoczynkowe makrofagi charakteryzują się małą ekspre-

sją PPAR- γ , ale po ich aktywacji liczba tych receptorów wyraźnie wzrasta [108]. Aktywacja PPAR- γ syntetycznymi ligandami i 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ w makrofagach pobudzonych przez INF- γ , prowadzi do blokady ekspresji genu iNOS, metaloproteinazy – gelatynazy B oraz SR-A (scavenger receptor A). Wyraża się to poprzez zahamowanie ekspresji mRNA tych czynników, a także poprzez spadek wydzielania tlenu azotu [16,108,145]. Prawdopodobnie PPAR- γ hamuje ekspresję tych genów przez blokadę co najmniej trzech różnych czynników transkrypcyjnych: AP-1, STAT i NF- κ B. Odgrywają one znaczącą rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej – w wielu komórkach [17,107,108,125]. Aktywacja PPAR- γ przez 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂, tiazolidinediony oraz NLPZ spowodowała zahamowanie wytwarzania prozapalnych cytokin: TNF- α , IL-1 β oraz IL-6 przez pobudzone makrofagi [54]. Dodatkowo aktywacja spoczynkowych i pobudzonych przez INF- γ makrofagów, poprzez 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ indukuje ich apoptozę, prawdopodobnie także przez blokowanie ścieżki NF- κ B [17]. Aktywacja PPAR- γ w monocytach i makrofagach powoduje zwiększoną ekspresję CD36 [96,134]. Ten receptor kolagenu typu I i trombospondyny, obecny na powierzchni makrofagów, uczestniczy, m.in. w procesie fagocytozy komórek ulegających apoptozie [112]. Na przykład, aktywacja PPAR- γ w makrofagach pęcherzyków płucnych powoduje wzrost ekspresji CD36 i zwiększa fagocytozę neutrofilów, które uległy apoptozie. Towarzyszy temu spadek wydzielania TNF- α . Świadczy to o ewidentnym działaniu przeciwzapalnym agonistów PPAR- γ [145]. Rekrutację różnorodnych komórek do miejsca objętego procesem zapalnym hamuje, zależna od swoistej aktywacji PPAR- γ , inhibicja ekspresji selektyny E w śródbłonku naczyniowym u człowieka [97].

Dodatkowo okazuje się, że aktywacja PPAR- γ swoistymi ligandami powoduje zahamowanie wydzielania chemokin prozapalnych. Roziglitazon zablokował ekspresję genu IP-10 (INF – inducible protein of 10 kDa) i MIG (monokine induced by IFN- γ) po pobudzeniu komórek przez IFN- γ [145]. Obie chemokiny biorą udział w rekrutacji limfocytów T do tkanek podczas odpowiedzi zapalnej [83]. Roziglitazon zablokował także ekspresję podjednostki p40 IL-12, która jest ważnym pozytywnym regulatorem wytwarzania INF- γ przez limfocyty Th1 [145]. Wskazywałoby to na wyjątkowo silne działanie przeciwzapalne agonistów PPAR- γ . Jednak, pojawiają się dowody na to, że aktywacja PPAR- γ może sprzyjać transkrypcji czynników prozapalnych. Pawliczak i wsp. udowodnili, że cPLA2 (cytosolowa fosfolipaza A2) aktywuje ekspresję genów COX-2 i IL-8 i zwiększa wytwarzanie tych białek, poprzez aktywację PPAR- γ w ludzkich komórkach A549 [104]. Udowodniono jednak także, że aktywacja PPAR- γ swoistymi ligandami, prowadzi do zahamowania ekspresji genów IL-8 i COX-2 [71,153]. Jednoznaczne wyjaśnienie tych przeciwstawnych obserwacji wymaga dalszych badań. W inicjacji wtórnej odpowiedzi immunologicznej główną rolę odgrywa aktywacja i różnicowanie limfocytów T, zależne od IL-2 [22,53]. mRNA PPAR- γ występuje w limfocytach T we krwi obwodowej u człowieka [46,154]. Okazuje się, że ligandy PPAR- γ , takie jak 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ i troglitazon, blokują wytwarzanie IL-2 [20,154] i proliferację limfocytów T. Aktywny PPAR- γ łącząc się z NF-AT, czynnikiem transkrypcyjnym niezbędnym do aktywacji transkrypcji genu IL-2, skutecznie go blokuje [154]. Zablokowanie ekspresji IL-2 prowadzi do zahamowania proliferacji limfocytów T, z czego wynika,

że aktywacja PPAR- γ w limfocytach ma wyraźne działanie immunosupresyjne. Immunosupresyjna rola PPAR- γ *in vivo* może więc dotyczyć zarówno wczesnego stadium inicjacji odpowiedzi immunologicznej [20,154], a także blokowania rekrutacji limfocytów T do miejsc już toczonej odpowiedzi immunologicznej [145].

Aktywacja PPAR- γ przez ich swoiste ligandy blokuje także proliferację limfocytów B [100,101]. Ligandy PPAR- γ wykazują nawet działanie cytotoksyczne w stosunku do limfocytów B poprzez indukowanie apoptozy. Wykazano również, że u myszy PPAR- $\gamma^{fl/fl}$, heterozygot w stosunku do delekcji genu PPAR- γ (delekcja homozygotyczna, jak wspomniano wyżej, jest letalna), odpowiedź proliferacyjna limfocytów B jest wzmocniona. Nadmierna jest także odpowiedź limfocytów B na antygen, prawdopodobnie wskutek nadreaktywności limfocytów B [117]. Te wyniki sugerują, że PPAR- γ odgrywa ważną rolę w regulacji homeostazy limfocytów B.

Ekspresja i aktywacja PPAR- γ w tkankach objętych procesem zapalnym układu się w skomplikowaną sieć wzajemnych sprzężeń zwrotnych. Ekspresja PPAR- γ jest znacznie podwyższona w makrofagach, limfocytach T i innych komórkach podczas odpowiedzi zapalnej. Może być indukowana przez IL-4, TNF- α i OxLDL [16,23,51]. Natomiast duża ekspresja PPAR- γ zwiększa możliwość blokady transkrypcji genów odpowiedzialnych za inicjację i rozwój odpowiedzi zapalnej. Wynika z tego, że PPAR- γ są istotnymi czynnikami immunoregulacyjnymi, a ich ligandy mogą się stać bronią do walki z chorobami zapalnymi oraz autoimmunologicznymi.

KLINICZNE ZNACZENIE PPAR- γ I ICH LIGANDÓW

Astma (dychawica) oskrzelowa

U podłoża astmy oskrzelowej leży stan zapalny błony śluzowej oskrzeli, który toczy się także w okresach bezobjawowych. Jego wyrazem jest wzmocniona przepuszczalność naczyń, prowadząca do obrzęku błony śluzowej, uszkodzenia nabłonka oraz obecności w błonie śluzowej oskrzeli nacieków komórkowych. Oprócz aktywnego zapalenia w oskrzelach chorych na astmę są także cechy wskazujące na postępujące w miarę trwania choroby zmiany strukturalne: przerost i hiperplazja mięśniówki gładkiej oraz podnabłonkowe gromadzenie się kolagenu. Te strukturalne i funkcjonalne zmiany mogą być związane z rozwojem silnej odpowiedzi Th₂, charakteryzującej się wytwarzaniem IL-4, IL-5 i IL-13 oraz podwyższonym wytwarzaniem IgE [84,147].

Wang i wsp. udowodnili, że receptory PPAR- γ są obecne w komórkach nabłonka dróg oddechowych, a ich ekspresja jeszcze wzrasta po pobudzeniu IL-4. Ciglitazon i 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ hamują wytwarzanie iNOS oraz IL-8 przez te komórki [141]. IL-4 zwiększa też ekspresję 12/15 lipooksygenazy (12/15 LO) w komórkach A549 [10]. Z kolei 12/15 LO generuje powstawanie ligandów PPAR- γ : 13(S)HODE i 15(S)HETE, a one pobudzając PPAR- γ działają przeciwzapalne [141] i pobudzają apoptozę komórek A549 [119]. Układa się to w ujemne sprzężenie zwrotne, prawdopodobnie niezbędny mechanizm samoograniczenia procesu zapalnego. Obecność PPAR- γ w drogach oddechowych lu-

dzi chorych na astmę została potwierdzona przez Benyam i wsp. PPAR- γ są obecne zarówno w komórkach nabłonka, jak i mięśniach gładkich oskrzeli, fibroblastach podścieliska, a także w napływających do oskrzeli komórkach zapalnych: eozynofilach i makrofagach [5]. W modelach astmy eksperymentalnej u zwierząt ligandy PPAR- γ potwierdziły dużą skuteczność przeciwzapalną. Nebulizacja ciglitazonu u myszy z astmą wywołaną ovalbuminą spowodowała zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, liczby eozynofili, wytwarzania IgE, syntezy cytokin: IL-4, IL-5, IL-6 i IL-13 oraz spadek ekspresji czynnika transkrypcyjnego GATA-3. Podanie swoistego, wybiórczego antagonisty PPAR- γ (GW9662) spowodowało odwrócenie większości z tych działań [150]. Trifilieff i wsp. zauważyli, że oprócz zahamowania napływu eozynofili do oskrzeli myszy chorych na astmę, doszło także do wyraźnej blokady napływu limfocytów po podaniu selektywnego agonisty PPAR- γ [135]. Doniesienia Hondy i wsp. sugerują, że ligandy PPAR- γ są także skuteczne w zmniejszaniu wykładników przewlekłego zapalenia i remodelingu w astmie u myszy. Ciglitazon spowodował u nich, oprócz zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli, także zmniejszenie grubości błony podstawnej, ograniczenie wytwarzania śluzu i stężenia TGF- γ [49]. Potwierdzeniem skuteczności ligandów PPAR- γ u ludzi są badania Patela i wsp. Potwierdzili oni, że PPAR- γ są obecne w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Aktywacja PPAR- γ przez naturalne i syntetyczne ligandy hamuje zarówno proliferację komórek mięśni gładkich, a także ich przerost, skutecznie indukując apoptozę. Dodatkowo pobudzenie PPAR- γ powoduje zahamowanie wydzielania GM-CSF i G-CSF, które są czynnikami promującymi naciek i przeżycie komórek zapalnych w drogach oddechowych [102]. Większość doniesień wykazuje więc, że ligandy PPAR- γ mogą skutecznie hamować różne elementy zapalenia w astmie oskrzelowej. Blokują napływ komórek efektorowych do miejsca zapalenia i hamują wydzielanie przez nie mediatorów zapalnych. Indukują apoptozę, zarówno w komórkach immunoregulacyjnych, zwalczając tym samym aktywną fazę zapalenia, jak i w podścielisku, hamując zmiany strukturalne doprowadzające do remodelingu. PPAR- γ mogą się więc stać potencjalnym celem ingerencji farmakologicznej, a ich ligandy punktem wyjścia do opracowania nowych leków w terapii astmy oskrzelowej.

Miażdżycza

U podłoża miażdżycy leży przewlekły stan zapalny oraz zaburzony metabolizm lipidowy. Komórki piankowe, które odgrywają główną rolę w patogenezie miażdżycy powstają w przebiegu różnicowania się monocytów do makrofagów. Pobierają OxLDL i osadzają się w ścianie naczyń, co zapoczątkowuje łańcuch zdarzeń doprowadzających do powstania blaszki miażdżycowej. Są źródłem chemokin, cytokin i reaktywnych form tlenu, które biorą udział w uszkodzeniu ściany naczyniowej [82]. Ekspresja PPAR- γ jest zwiększona podczas różnicowania monocytów do makrofagów, a ich obecność wykryto w blaszce miażdżycowej zarówno u myszy, jak i u ludzi [16,25]. W przypadku komórek piankowych, OxLDL promują ich powstawanie, aktywując poprzez PPAR- γ ekspresję genu CD36. CD36 jest receptorem umożliwiającym fagocytozę, a więc w tym przypadku głównym w rozwoju komórek piankowych [134]. W tym aspekcie należy patrzeć na PPAR- γ jako na czynnik proate-

rogenny. Li i wsp. udowodnili jednak, że u myszy pozbawionych genu receptora LDL (LDLR^{-/-}) ligandy PPAR- γ powodują wzrost ekspresji genów CD36 i ABCG1 działając przy tym silnie przeciwzapalnie oraz hamując akumulację lipidów i estryfikację cholesterolu w makrofagach [77]. ABCG1 indukuje uwalnianie cholesterolu z makrofagów do HDL, a więc działa jako aktywny czynnik przeciwmiażdżycowy [143]. Również inne badania sugerują, że ligandy PPAR- γ mogą wpływać przeciwzapalnie, a tym samym przeciwmiażdżycowo na ścianę naczyniową, poprzez hamowanie ekspresji MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) i ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) [16,25]. Klinicznie udowodniono skuteczność przeciwmiażdżycową ligandów PPAR- γ u pacjentów leczonych nimi z powodu insulinooporności. Roziglitazon hamuje miażdżycę naczyń wieńcowych u pacjentów z cukrzycą [90]. Prawdopodobnie agoniści PPAR- γ działają przeciwmiażdżycowo poprzez różne mechanizmy: poprawę profilu lipidowego, zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę oraz hamowanie powstawania i aktywacji komórek piankowych [13]. Wskazuje to na potencjalną możliwość zastosowania ligandów PPAR- γ w prewencji i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest układową chorobą tkanki łącznej o charakterze przewlekłym i postępującym, w przebiegu której dochodzi do zajęcia zarówno stawów, jak i narządów wewnętrznych [38,64]. W przebiegu toczącego się procesu zapalnego dochodzi do wytwarzania prostaglandyn E₂, TNF- α , IL-1 β i tlenu azotu [18,38,40]. Bordji i wsp. zauważyli, że w chrząstce szczerza są obecne PPAR- γ [9]. Troglitazon i 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ wyraźnie zmniejszają indukowaną przez IL-1 β syntezę proteoglikanów oraz tlenu azotu [9]. 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ hamuje także indukowaną przez IL-1 β syntezę PGE₂ w synowocytach zmienionego zapalnie stawu przez zablokowanie ekspresji COX-2 i cytosolowej fosfolipazy A₂ (cPLA₂) [136]. Prozapalne cytokiny, takie jak IL-1 β i TNF- α , zwiększają uwalnianie 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ przez chondrocyty. 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ indukują ich apoptozę u pacjentów z RZS poprzez PPAR- γ , docelowo blokując szlak NF- κ B, aktywując zaś proapoptotyczną ścieżkę p38 MAPK [118]. Roziglitazon i pioglitazon zmniejszają ekspresję białka iNOS, COX-2, ICAM-1 i nitrotyrozyny u myszy z eksperymentalnym zapaleniem stawów, prawdopodobnie także przez blokadę ścieżki NF- κ B [121]. Kawahito i wsp. zauważyli u pacjentów z RZS wzmożoną ekspresję PPAR- γ w strukturach zmienionego zapalnie stawu: synowocytach, makrofagach, fibroblastach i komórkach śródbłonna [58]. Aktywacja PPAR- γ 15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ i troglitazonem spowodowała apoptozę synowocytów *in vitro*. Natomiast dootrzewnowa iniekcja tych ligandów szczurom z eksperymentalnym zapaleniem stawów powodowała zahamowanie tworzenia łuszczyki i infiltracji stawu przez komórki jednojądrowe [58]. Te spostrzeżenia pozostają spójne z doniesieniem Setoguchi i wsp., że u myszy heterozygotycznych w stosunku do delekcji genu PPAR- γ (PPAR- γ ^{-/-}) zapalenie stawów było znacznie bardziej zaostrene w porównaniu z myszami typu dzikiego [117]. Zwiększona, swoista dla antygeny odpowiedź immunologiczna zarówno limfocytów T i B korelowała z klinicznym zaostreniem objawów choroby [117]. Te obserwacje pozwalają przypuszczać, że

15- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ i inne ligandy PPAR- γ mogą być użyte w terapii celowanej RZS, obok antagonistów receptora TNF- α i IL-1 i przeciwciał przeciwko TNF- α [12,33,92].

Zapalne choroby jelit

Najczęstszymi postaciami zapalnych chorób jelit są: choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Komórki nabłonkowe błony śluzowej w tych stanach patologicznych stają się źródłem cytokin, które prowadzą do zapalenia jelit. Okazuje się, że te komórki zawierają także duże ilości PPAR- γ . W modelu eksperymentalnym zapalenia jelit ligandy PPAR- γ znacznie zmniejszają ekspresję cytokin prozapalnych (IL-8 i MCP-1) w tych komórkach, poprzez wybiórczą blokadę ścieżki sygnałowej NF- κ B *in vitro*. U myszy leczonych roziglitazonem znacznie zmniejszyły się objawy histopatologiczne i kliniczne tego zapalenia [125]. Dubuquoy i wsp. zauważyli, że ligandy PPAR- γ podawane zarówno prewencyjnie, jak i leczniczo myszom z eksperymentalnym zapaleniem jelit powodują znaczące zmniejszenie objawów choroby, wykładników histopatologicznych zapalenia i wreszcie powodują normalizację ekspresji mieloperoksydazy, TNF- α i IL-1 β w błonie śluzowej jelit [30]. Pioglitazon zahamował utratę masy ciała oraz naciek neutrofilów do błony śluzowej jelit myszy, u których wywołano doświadczalne zapalenie jelit podaniem sodowego siarczuanu dekstranu [128]. Przeprowadzono pierwsze próby zastosowania ligandów PPAR- γ u ludzi z zapalnymi chorobami jelit. Wśród 15 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy oprócz sulfasalazyny otrzymywali roziglitazon, po 12 tygodniach terapii zauważono iż 5 weszło w okres remisji, z czego u 3 wystąpiła także remisja histopatologiczna [76]. Dubuquoy i wsp. zauważyli jednak, że

u ludzi z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w błonie śluzowej jest mniej PPAR- γ niż u ludzi zdrowych [31]. Opierając się na tym założeniu Katayama i wsp. zastosowali w zwierzęcym modelu eksperymentalnym terapię genową. U myszy z wyindukowanym zapaleniem jelit wprowadzili gen PPAR- γ , a następnie zastosowali ligandy PPAR- γ , co spowodowało zmniejszenie histopatologicznych objawów zapalenia, zahamowanie ekspresji ICAM-1, COX-2 i TNF- α [57]. Prawdopodobnie więc PPAR- γ mogłyby się stać potencjalnym celem farmakoterapii chorób zapalnych jelit.

PODSUMOWANIE

PPAR są rodziną receptorów jądrowych, odgrywających bardzo istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Wśród nich PPAR- γ charakteryzują się najszerszym zakresem oddziaływań. Poprzez gospodarkę lipidowo-węglowodanową, adipogenezę, cykl komórkowy i apoptozę do immunoregulacji i kontroli zapalenia, wszędzie znajduje się punkt uchwytu tych białek. Odkrycie funkcji immunoregulacyjnej PPAR- γ stworzyło realną możliwość opracowania nowych substancji o działaniu przeciwzapalnym, które mogą się stać dodatkową bronią przeciwko takim chorobom jak astma, RZS, miażdżycy, czy zapalna choroba jelit. Jest to niezwykle istotna przesłanka do intensywnych badań nad etiologią, patogenezą i sposobem leczenia stanu zapalnego, który leży u podstaw tak wielu chorób. Prawdopodobnie PPAR- γ odgrywa jeszcze bardziej istotną rolę, niż udowodniono do tej pory. Lista docelowych genów, których ekspresja zależy od PPAR- γ będzie się zwiększać. Pozwoli to prawdopodobnie na lepsze kontrolowanie wielu stanów patologicznych, z którymi do tej pory nie umiemy walczyć skutecznie.

PIŚMIENNICTWO

- Asada K, Sasaki S, Suda T, Chida K, Nakamura H.: Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 195–200
- Barak Y, Nelson M.C, Ong E.S, Jones Y.Z, Ruiz-Lozano P, Chien K.R, Koder A, Evans R.M.: PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol. Cell.* 1999; 4: 585–595
- Barbier O, Villeneuve L, Bocher V, Fontaine C, Torra I.P, Duhem C, Kosykh V, Fruchart J.C, Guillemette C, Staels B.: The UDP-glucuronosyltransferase 1A9 enzyme is a peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma target gene. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 13975–13983
- Basu-Modak S, Braissant O, Escher P, Desvergne B, Honegger P, Wahli W.: Peroxisome proliferator-activated receptor beta regulates acyl-CoA synthetase 2 in reaggregated rat brain cell culture. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 35881–35888
- Benayoun L, Letuve S, Druille A, Boczkowski J, Dombret M.C, Mechighel P, Megret J, Leseche G, Aubier M, Pretolani M.: Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1487–1494
- Berger J, Moller D.E.: The mechanisms of action of PPARs. *Annu. Rev. Med.* 2002; 53: 409–435
- Berger J, Tanen M, Elbrecht A, Hermanowski-Vosatka A, Moller D.E, Wright S.D, Thieringer R.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 12629–12635
- Bird D.A, Gillotte K.L, Horkko S, Friedman P, Dennis E.A, Witztum J.L, Steinberg D.: Receptors for oxidized low-density lipoprotein on elicited mouse peritoneal macrophages can recognize both the modified lipid moieties and the modified protein moieties: implications with respect to macrophage recognition of apoptotic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 6347–6352
- Bordji K, Grillasca J.P, Gouze J.N, Magdalou J, Schohn H, Keller J.M, Bianchi A, Dauca M, Netter P, Terlain B.: Evidence for the presence of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and γ and retinoid Z receptor in cartilage. PPAR γ activation modulates the effects of interleukin-1 β on rat chondrocytes. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 12243–12250
- Brinckmann R, Topp M. S, Zalan I, Heydeck D, Ludwig P, Kuhn H, Berdel W. E, Habenicht J. R.: Regulation of 15-lipoxygenase expression in lung epithelial cells by interleukin-4. *Biochem. J.* 1996; 318: 305–312
- Brown P.J, Winegar D.A, Plunket K.D, Moore L.B, Lewis M.C, Wilson J.G, Sundseth S.S, Koble C.S, Wu Z, Chapman J.M, Lehmann J.M, Kliewer S.A, Willson T.M.: A ureido-thioisobutyric acid (GW9578) is a subtype-selective PPARalpha agonist with potent lipid-lowering activity. *J. Med. Chem.* 1999; 42: 3785–3788
- Campion G.V, Lebsack M.E, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M.: Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1092–1101
- Castrillo A, Tontonoz P.: PPARs in atherosclerosis: the clot thickens. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 1538–1540
- Chen S, Johnson B.A, Li Y, Aster S, McKeever B, Mosley R, Moller D.E, Zhou G.: Both coactivator LXXLL motif-dependent and -independent interactions are required for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) function. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 3733–3736
- Chevillotte E, Rieusset J, Roques M, Desage M, Vidal H.: The regulation of uncoupling protein-2 gene expression by omega-6 polyunsaturated fatty acids in human skeletal muscle cells involves multiple pathways, including the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor beta. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 10853–10860
- Chinetti G, Fruchart J.C, Staels B.: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm. Res.* 2000; 49: 497–505

- [17] Chinetti G, Griglio 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.*, 1998; 273: 25573–25580
- [18] Clancy R.M, Amin A.R, Abramson S.B.: The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41: 1141–1151
- [19] Clark R.B.: The role of PPARs in inflammation and immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 2002; 71: 388–400
- [20] Clark R.B, Bishop-Bailey D, Estrada-Hernandez T, Hla T, Puddington L, Padula S.J.: The nuclear receptor PPAR gamma and immunoregulation: PPAR gamma mediates inhibition of helper T cell responses. *J. Immunol.*, 2000; 164: 1364–1371
- [21] Cobb J.E, Blanchard S.G, Boswell E.G, Brown K.K, Charifson P.S, Cooper J.P, Collins J.L, Dezube M, Henke B.R, Hull-Ryde E.A, Lake D.H, Lenhard J.M, Oliver W.Jr, Oplinger J, Pentti M, Parks D.J, Plunket K.D, Tong W. N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR gamma agonists 3. Structure-activity relationship and optimization of the N-aryl substituent. *J. Med. Chem.*, 1998; 41: 5055–5069
- [22] Crabtree G.R.: Contingent genetic regulatory events in T lymphocyte activation. *Science*, 1989; 243: 355–361
- [23] Cunard R, Ricote M, DiCampli D, Archer D.C, Kahn D.A, Glass C.K, Kelly C.J.: Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator activated receptors. *J. Immunol.*, 2002; 168: 2795–2802
- [24] Davies S.S, Pontsler A.V, Marathe G.K, Harrison K.A, Murphy R.C, Hinshaw J.C, Prestwich G.D, Hilaire A.S, Prescott S.M, Zimmerman G.A, McIntyre T.M. Oxidized alkyl phospholipids are specific, high affinity peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands and agonists. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 16015–16023
- [25] Debril M.B, Renaud J.P, Fajas L, Auwerx J.: The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Mol. Med.*, 2001; 79: 30–47
- [26] Desvergne, B, Wahli W.: Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.*, 1999; 20: 649–688
- [27] Devchand P.R, Keller H, Peters J.M, Vazquez M, Gonzalez F.J, Wahli W.: The PPAR α -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1999; 384: 39–43
- [28] Dichtl W, Moraga F, Ares M.P, Crisby M, Nilsson J, Lindgren S, Janciauskiene S.: The carboxyl-terminal fragment of α 1-antitrypsin is present in atherosclerotic plaques, and regulates inflammatory transcription factors in primary human monocytes. *Mol. Cell Biol. Res. Commun.*, 2000; 4: 50–61
- [29] DiRenzo J, Soderstrom M, Kurokawa R, Ogliastrro M.H, Ricote M, Ingrey S, Horlein A, Rosenfeld M.G, Glass C.K.: Peroxisome proliferator-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid X receptor heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. *Mol. Cell Biol.*, 1997; 17: 2166–2176
- [30] Dubuquoy L, Bourdon C, Peuchmaur M, Leibowitz M.D, Nutten S, Colombel J.F, Auwerx J, Desreumaux P.: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: a new target for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2000; 24: 719–724
- [31] Dubuquoy L, Jansson E.A, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel J.F, Auwerx J, Pettersson S, Desreumaux P.: Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2003; 124: 1265–1276
- [32] Elbrecht A, Chen Y, Cullinan C.A, Hayes N, Leibowitz M.D, Moller D.E, Berger J.: Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma-1 and gamma-2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996; 224: 431–437
- [33] Elliott M.J, Maini R.N, Feldmann M, Kalden J.R, Antoni C, Smolen J.S, Leeb B, Breedveld F.C, Macfarlane J.D, Bijl H. et al.: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994; 344: 1105–1110
- [34] Escriva H, Delaunay F, Laudet V.: Ligand binding and nuclear receptor evolution. *Bioessays*, 2000; 22: 717–727
- [35] Eubank D.W, Duplus E, Williams S.C, Forest C, Beale E.G.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II negatively regulate the phosphoenolpyruvate carboxylase promoter via a common element. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 30561–30569
- [36] Fajas L, Auboeuf D, Raspe 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, Staels B, Vidal H, Auwerx J.: The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 18779–18789
- [37] Fajas L, Fruchart J.C, Auwerx J.: PPAR γ mRNA: a distinct PPAR γ mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett.*, 1998; 438: 55–60
- [38] Feldmann M, Brennan F.M, Maini R.N.: Rheumatoid arthritis. *Cell*, 1996; 85: 307–310
- [39] FitzPatrick D.R, Germain-Lee E, Valle D.: Isolation and characterization of rat and human cDNAs encoding a novel putative peroxisomal enoyl-CoA hydratase. *Genomics*, 1995; 27: 457–466
- [40] Fontana A, Hengartner H, Weber E, Fehr K, Grob P.J, Cohen G.: Interleukin 1 activity in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 1982; 2: 49–53
- [41] Forman B.M, Chen J, Evans R.M.: Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1997; 94: 4312–4317
- [42] Forman B.M, Tontonoz P, Chen J, Brun R.P, Spiegelman B.M, Evans R.M.: 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell*, 1995; 83: 803–812
- [43] Ge K, Guermah M, Yuan C.X, Ito M, Wallberg A.E, Spiegelman B.M, Roeder R.G.: Transcription coactivator TRAP220 is required for PPARgamma2-stimulated adipogenesis. *Nature*, 2002; 417: 563–567
- [44] Gearing K.L, Crickmore A, Gustafsson J.A.: Structure of the mouse peroxisome proliferator activated receptor alpha gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 199: 255–263
- [45] Gilroy D.W, Colville-Nash P.R, Willis D, Chivers J, Paul-Clark M.J, Willoughby D.A.: Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat. Med.*, 1999; 5: 698–701
- [46] Greene M.E, Blumberg B, McBride O.W, Yi H.F, Kronquist K, Kwan K, Hsieh L, Greene G, Nimer S.D.: Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr.*, 1995; 4: 281–299
- [47] Gupta R.A, Brockman J.A, Sarraf P, Willson T.M, DuBois R.N.: Target genes of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colorectal cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 29681–29687
- [48] Helledie T, Grontved L, Jensen S.S, Kiilerich P, Rietveld L, Albrektsen T, Boysen M.S, Nohr J, Larsen L.K, Fleckner J, Stunnenberg H.G, Kristiansen K, Mandrup S.: The gene encoding the Acyl-CoA-binding protein is activated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma through an intronic response element functionally conserved between humans and rodents. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 26821–26830
- [49] Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 113: 882–888
- [50] Hu E, Kim J.B, Sarraf P, Spiegelman B.M.: Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPAR-gamma. *Science*, 1996; 274: 2100–2103
- [51] Huang J.T, Welch J.S, Ricote M, Binder C.J, Willson T.M, Kelly C, Witztum J.L, Funk C.D, Conrad D, Glass C.K.: Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature*, 1999; 400: 378–382
- [52] Iida K.T, Kawakami Y, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Okuda Y, Yamada N.: PPAR gamma ligands, troglitazone and pioglitazone, up-regulate expression of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase gene in THP-1 macrophages. *FEBS Lett.*, 2002; 520: 177–181
- [53] Jain J, Loh C, Rao A.: Transcriptional regulation of the IL-2 gene. *Curr. Opin. Immunol.*, 1995; 7: 333–342
- [54] Jiang C, Ting A.T, Seed B.: PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998; 391: 82–86
- [55] Jiang J.G, Johnson C, Zarnegar R.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated transcriptional up-regulation of the hepatocyte growth factor gene promoter via a novel composite cis-acting element. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 25049–25056
- [56] Jungling E.J, Kammermeier H.: A one-vial method for routine extraction and quantification of free fatty acids in blood and tissue by HPLC. *Anal. Biochem.*, 1988; 171: 150–157
- [57] Katayama K, Wada K, Nakajima A, Mizuguchi H, Hayakawa T, Nakagawa S, Kadowaki T, Nagai R, Kamisaki Y, Blumberg R.S, Mayumi T.: A novel PPAR gamma gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology*, 2003; 124: 1315–1324
- [58] Kawahito Y, Kondo M., Tsubouchi Y, Hashiramoto A, Bishop-Bailey D, Inoue K.I, Kohno M, Yamada R, Hla T, Sano H.: 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2 induces synoviocyte apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 189–197

- [59] Kersten S, Desvergne B, Wahli W.: Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 2000; 405: 421–424
- [60] Kishida K, Shimomura I, Nishizawa H, Maeda N, Kuriyama H, Kondo H, Matsuda M, Nagaretani H, Ouchi N, Hotta K, Kihara S, Kadowaki T, Funahashi T, Matsuzawa Y.: Enhancement of the aquaporin adipose gene expression by a peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 48572–48579
- [61] Kliewer S.A, Forman B.M, Blumberg B, Ong E.S, Borgmeyer U, Mangelsdorf D.J, Umeson K, Evans R.M.: Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 7355–7359
- [62] Kliewer S.A, Lenhard J.M, Willson T.M, Patel I, Morris D.C, Lehmann J.M.: A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 1995; 83: 813–819
- [63] Kliewer S.A, Sundseth S.S, Jones S.A, Brown P.J, Wisely G.B, Koble C, Devchand P, Wahli W, Willson T.M, Lenhard J.M, Lehmann J.M.: Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 4318–4323
- [64] Koch A.E.: Angiogenesis: implications of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1998; 41: 951–962
- [65] Kodera Y, Takeyama K, Murayama A, Suzawa M, Masuhiro Y, Kato S.: Ligand type-specific interactions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with transcriptional coactivators. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 33201–33204
- [66] Krey G, Braissant O, L'Horsset F, Kalkhoven E, Perroud M, Parker M.G, Wahli W.: Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol. Endocrinol.*, 1997; 11: 779–791
- [67] Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y, Okuno A, Murakami K, Sekihara H, Hasegawa G, Naito M, Toyoshima Y, Tanaka S, Shiota K, Kitamura T, Fujita T, Ezaki O, Aizawa S, Kadowaki T, Nagai R, Tobe K, Kimura S, Kadowaki T.: PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol. Cell*, 1999; 4: 597–609
- [68] Lambe K.G, Tugwood J.D.: A human peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma is activated by inducers of adipogenesis, including thiazolidinedione drugs. *Eur. J. Biochem.*, 1996; 239: 1–7
- [69] Lavinsky R.M, Jepsen K, Heinzel T, Torchia J, Mullen T.M, Schiff R, Del-Rio A.L, Ricote M, Ngo S, Gemsch J, Hilsenbeck S.G, Osborne C.K, Glass C.K, Rosenfeld M.G, Rose D.Z.W.: Diverse signaling pathways modulate nuclear receptor recruitment of N-CoR and SMRT complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 2920–2925
- [70] Lee G, Elwood F, McNally J, Weiszmann J, Lindstrom M, Amaral K, Nakamura M, Miao S, Cao P, Learned R.M, Chen J.L, Li Y.: T0070907, a selective ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma, functions as an antagonist of biochemical and cellular activities. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 19649–19657
- [71] Lee H, Shi W, Tontonoz P, Wang S, Subbanagounder G, Hedrick C.C, Hama S, Borromeo C, Evans R.M, Berliner J.A, Nagy L.: Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells. *Circ. Res.*, 2000; 87: 516–521
- [72] Lee J.W, Lee Y.C, Na S.Y, Jung D.J, Lee S.K.: Transcriptional coregulators of the nuclear receptor superfamily: coactivators, and corepressors. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2001; 58: 289–297
- [73] Leesnitzer L.M, Parks D.J, Bledsoe R.K, Cobb J.E, Collins J.L, Conslor T.G, Davis R.G, Hull-Ryde E.A, Lenhard J.M, Patel L, Plunket K.D, Shenk J.L, Stimmel J.B, Theraponts C, Willson T.M, Blanchard S.G.: Functional consequences of cysteine modification in the ligand binding sites of peroxisome proliferator activated receptors by GW9662. *Biochemistry*, 2002; 41: 6640–6650
- [74] Lehmann J.M, Lenhard J.M, Oliver B.B, Ringold G.M, Kliewer S.A.: Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 3406–3410
- [75] Lehmann J.M, Moore L.B, Smith-Oliver T.A, Wilkison W.O, Willson T.M, Kliewer S.A.: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 12953–12956
- [76] Lewis J.D, Lichtenstein G.R, Stein R.B, Deren J.J, Judge T.A, Fogt F, Furth E.E, Demissie E.J, Hurd L.B, Su C.G, Keilbaugh S.A, Lazar M.A, Wu G.D.: An open-label trial of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone for active ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001; 96: 3323–3328
- [77] Li A.C, Binder C.J, Gutierrez A, Brown K.K, Plotkin C.R, Pattison J.W, Valledor A.F, Davis R.A, Willson T.M, Witztum J.L, Palinski W, Glass C.K.: Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 1564–1576
- [78] Li A.C, Brown K.K, Silvestre M.J, Willson T.M, Palinski W, Glass C.K.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 523–531
- [79] Li M, Pascual G, Glass C.K.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of the inducible nitric oxide synthase gene. *Mol. Cell Biol.*, 2000; 20: 4699–4707
- [80] Lim H, Gupta R.A, Ma W.G, Paria B.C, Moller D.E, Morrow J.D, DuBois R.N, Trzaskos J.M, Dey S.K.: Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARδ. *Genes Dev.*, 1999; 13: 1561–1574
- [81] Lowell B.B.: PPARgamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell*, 1999; 99: 239–242
- [82] Lusis A.J. Atherosclerosis. *Nature*, 2000; 407: 233–241
- [83] Luster A.D.: The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 129–135
- [84] Maddox L, Schwartz D.A.: The pathophysiology of asthma. *Annu. Rev. Med.*, 2002; 53: 477–498
- [85] Maggs D.G, Buchanan T.A, Burant C.F, Cline G, Gumbiner B, Hsueh W.A, Inzucchi S, Kelley D, Nolan J, Olefsky J.M, Polonsky K.S, Silver D, Valiquett T.R, Shulman G.: Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type II diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128: 176–185
- [86] Mangelsdorf D.J, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umeson K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, Evans R.M.: The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1995; 83: 835–839
- [87] Martin G, Schoonjans, K, Staels B, Auwerx J.: PPARgamma activators improve glucose homeostasis by stimulating fatty acid uptake in the adipocytes. *Atherosclerosis*, 1998; 137 Suppl.: S75–S80
- [88] McIntyre T.M, Pontsler A.V, Silva A.R, St Hilaire A, Xu Y, Hinshaw J.C, Zimmerman G.A, Hama K, Aoki J, Arai H, Prestwich G.D.: Identification of an intracellular receptor for lysophosphatidic acid (LPA): LPA is a transcellular PPARgamma agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 131–136
- [89] Medvedev A.V, Snedden S.K, Raimbault S, Ricquier D, Collins S.: Transcriptional regulation of the mouse uncoupling protein-2 gene. Double E-box motif is required for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent activation. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 10817–10823
- [90] Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inou D, Koshiyama H.: Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 1818–1820
- [91] Moore K.J, Fitzgerald M.L, Freeman M.W.: Peroxisome proliferator-activated receptors in macrophage biology: friend or foe? *Curr. Opin. Lipidol.*, 2001; 12: 519–527
- [92] Moreland L.W, Baumgartner S.W, Schiff M.H, Tindall E.A, Fleischmann R.M, Weaver A.L, Eitlinger R.E, Cohen S, Koopman W.J, Mohler K, Widmer M.B, Blosch C.M.: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 141–147
- [93] Motojima K, Passilly P, Peters J.M, Gonzalez F.J, Latruffe N.: Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 16710–16714
- [94] Moya-Camarena S.Y, Vanden Heuvel J.P, Blanchard S.G, Leesnitzer L.A, Belury M.A.: Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPARalpha. *J. Lipid Res.*, 1999; 40: 1426–1433
- [95] Mueller E, Drori S, Aiyer A, Yie J, Sarraf P, Chen H, Hauser S, Rosen E.D, Ge K, Roeder R.G, Spiegelman B.M.: Genetic analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor gamma isoforms. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 41925–41930
- [96] Nagy L, Tontonoz P, Alvarez J.G, Chen H, Evans R.M.: Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*, 1998; 93: 229–240
- [97] Nawa T, Nawa M.T, Cai Y, Zhang C, Uchimura I, Narumi S, Numano F, Kitajima S.: Repression of TNF-alpha-induced E-selectin expression by PPAR activators: involvement of transcriptional repressor LRF-1/ATF3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 275: 406–411
- [98] Nolte R.T, Wisely G.B, Westin S, Cobb J.E, Lambert M.H, Kurokawa R, Rosenfeld M.G, Willson T.M, Glass C.K, Milburn M.V.: Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Nature*, 1998; 395: 137–143

- [99] Oliver W.R.Jr, Shenk J.L, Snaith M.R, Russell C.S, Plunket K.D, Bodkin N.L, Lewis M.C, Winegar D.A, Sznajdman M.L, Lambert M.H, Xu H.E, Sternbach D.D, Kliever S.A, Hansen B.C, Willson T.M.: A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 5306–5311
- [100] Padilla J, Kaur K, Cao H.J, Smith T.J, Phipps, R.P.: Peroxisome proliferator activator receptor-gamma agonists and 15-deoxy-Delta(12,14)(12,14)-PGJ(2) induce apoptosis in normal and malignant B-lineage cells. *J. Immunol*, 2000; 165: 6941–6948
- [101] Padilla J, Kaur K, Harris S.G, Phipps, R.P.: PPAR-gamma-mediated regulation of normal and malignant B lineage cells. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000; 905: 97–109
- [102] Patel H.J, Belvisi M.G, Bishop-Bailey D, Yacoub M.H, Mitchell J.A.: Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *J. Immunol*, 2003; 170: 2663–2669
- [103] Pawliczak R, Logun C, Madara P, Lawrence M, Woszczek G, Ptasinska A, Kowalski M.L, Wu T, Shelhamer J.H.: Cytosolic phospholipase A2 Group IValpha but not secreted phospholipase A2 Group IIA, V, or X induces interleukin-8 and cyclooxygenase-2 gene and protein expression through peroxisome proliferator-activated receptors gamma 1 and 2 in human lung cells. *J. Biol. Chem*, 2004; 279: 48550–48561
- [104] Pontsler A.V, St Hilaire A, Marathe G.K, Zimmerman G.A, McIntyre T.M.: Cyclooxygenase-2 is induced in monocytes by peroxisome proliferator activated receptor gamma and oxidized alkyl phospholipids from oxidized low density lipoprotein. *J. Biol. Chem*, 2002; 277: 13029–13036
- [105] Porras A, Valladares A, Alvarez A.M, Roncero C, Benito M.: Differential role of PPAR gamma in the regulation of UCP-1 and adipogenesis by TNF-alpha in brown adipocytes. *FEBS Lett*, 2002; 520: 58–62
- [106] Ribon V, Johnson J.H, Camp H.S, Saltiel A.R.: Thiazolidinediones and insulin resistance: peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation stimulates expression of the CAP gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 14751–14756
- [107] Ricote M, Huang J.T, Welch J.S, Glass C.K.: The peroxisome proliferator-activated receptor(PPARgamma) as a regulator of monocyte/macrophage function. *J. Leukoc. Biol*, 1999; 66: 733–739
- [108] Ricote M, Li A.C, Willson T.M, Kelly C.J, Glass C.K.: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998; 391: 79–82
- [109] Rieusset J, Andreelli F, Auboeuf D, Roques M, Vallier P, Riou J.P, Auwerx J, Laville M, Vidal H.: Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in human adipocytes. *Diabetes*, 1999; 48: 699–705
- [110] Rosen E.D, Sarraf P, Troy A.E, Bradwin G, Moore K, Milstone D.S, Spiegelman B.M, Mortensen R.M.: PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Cell*, 1999; 4: 611–617
- [111] Rubin G.L, Zhao Y, Kalus A.M, Simpson E.R.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. *Cancer Res*, 2000; 60: 1604–1608
- [112] Savill J, Hogg N, Ren Y, Haslett C.: Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis. *J. Clin. Invest*, 1992; 90: 1513–1522
- [113] Schinner S, Dellas C, Schroder M, Heinlein C.A, Chang C, Fischer J, Knebel W.: Repression of glucagon gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor gamma through inhibition of Pax6 transcriptional activity. *J. Biol. Chem*, 2002; 277: 1941–1948
- [114] Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre A.M, Heyman R.A, Briggs M, Deeb S, Staels B, Auwerx J.: PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J*, 1996; 15: 5336–5348
- [115] Schoonjans K, Staels B, Auwerx J.: The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), and their effects on lipid metabolism, and adipocyte differentiation. *Biochem. Biophys. Acta*, 1996; 1302: 93–109
- [116] Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, Grimaldi P, Staels B, Yamamoto T, Auwerx J.: 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*, 1995; 270: 19269–19276
- [117] Setoguchi K, Misaki Y, Terauchi Y, Yamauchi T, Kawahata K, Kadowaki T, Yamamoto K.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis. *J. Clin. Invest*, 2001; 108: 1667–1675
- [118] Shan Z.Z, Masuko-Hongo K, Dai S.M, Nakamura H, Kato T, Nishioka K.: A potential role of 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 for induction of human articular chondrocyte apoptosis in arthritis. *J. Biol. Chem*, 2004; 279: 37939–37950
- [119] Shankaranarayanan P, Nigam S.: IL-4 induces apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells: evidence for the pivotal role of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid binding to activated peroxisome proliferator-activated receptor gamma transcription factor. *J. Immunol*, 2003; 170: 887–894
- [120] Shao D, Rangwala S.M, Bailey S.T, Krakow S.L, Reginato M.J, Lazar M.A.: Interdomain communication regulating ligand binding by PPAR-gamma. *Nature*, 1998; 396: 377–380
- [121] Shiojiri T, Wada K, Nakajima A, Katayama K, Shibuya A, Kudo C, Kadowaki T, Mayumi T, Yura Y, Kamisaki Y.: PPAR gamma ligands inhibit nitrotyrosine formation and inflammatory mediator expressions in adjuvant-induced rheumatoid arthritis mice. *Eur. J. Pharmacol*, 2002; 448: 231–238
- [122] Souza S.C, Yamamoto M.T, Franciosa M.D, Lien P, Greenberg A.S.: BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor-alpha: a potential new insulin-sensitizing mechanism for thiazolidinediones. *Diabetes*, 1998; 47: 691–695
- [123] Spiegelman B.M.: PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*, 1998; 47: 507–514
- [124] Straus D.S, Pascual G, Li M, Welch J.S, Ricote M, Hsiang C.H, Sengchanthalangsy L.L, Ghosh G, Glass C.K.: 15-Deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kB signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 4844–4849
- [125] Su C.G, Wen X, Bailey S.T, Jiang W, Rangwala S.M, Keilbaugh S.A, Flanigan A, Murthy S, Lazar M.A, Wu G.D.: A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J. Clin. Invest*, 1999; 104: 383–389
- [126] Sugawara A, Uruno A, Kudo M, Ikeda Y, Sato K, Taniyama Y, Ito S, Takeuchi K.: Transcription suppression of thromboxane receptor gene by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma via an interaction with Sp1 in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem*, 2002; 277: 9676–9683
- [127] Suh N, Wang Y, Williams C.R, Risingsong R, Gilmer T, Willson T.M, Sporn M.B.: A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res*, 1999; 59: 5671–5673
- [128] Takagi T, Naito Y, Tomatsuri N, Handa O, Ichikawa H, Yoshida N, Yoshikawa T.: Pioglitazone, a PPAR-gamma ligand, provides protection from dextran sulfate sodium-induced colitis in mice in association with inhibition of the NF-kappaB-cytokine cascade. *Redox Rep*, 2002; 7: 283–289
- [129] Takahashi N, Kawada T, Yamamoto T, Goto T, Taimatsu A, Aoki N, Kawasaki H, Taira K, Yokoyama K.K, Kamei Y, Fushiki T.: Overexpression and ribozyme-mediated targeting of transcriptional coactivators CREB-binding protein and p300 revealed their indispensable roles in adipocyte differentiation through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Biol. Chem*, 2002; 277: 16906–16912
- [130] Tan N.S, Shaw N.S, Vinckenbosch N, Liu P, Yasmin R, Desvergne B, Wahli W, Noy N.: Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol. Cell Biol*, 2002; 22: 5114–5127
- [131] Teruel T, Clapham J.C, Smith S.A.: PPARalpha activation by Wy 14643 induces transactivation of the rat UCP-1 promoter without increasing UCP-1 mRNA levels and attenuates PPARgamma-mediated increases in UCP-1 mRNA levels induced by rosiglitazone in fetal rat brown adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1999; 264: 311–315
- [132] Thieringer R, Fenyk-Melody J.E, Le Grand C.B, Shelton B.A, Detmers P.A, Somers E.P, Carbin L, Moller D.E, Wright S.D, Berger J.: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma does not inhibit IL-6 or TNF-alpha responses of macrophages to lipopolysaccharide *in vitro* or *in vivo*. *J. Immunol*, 2000; 164: 1046–1054
- [133] Tontonoz P, Hu E, Devine J, Beale E.G, Spiegelman B.M.: PPAR gamma 2 regulates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Mol. Cell Biol*, 1995; 15: 351–357
- [134] Tontonoz P, Nagy L, Alvarez J.G, Thomazy V.A, Evans R.M.: PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998; 93: 241–252
- [135] Trifilieff A, Bench A, Hanley M, Bayley D, Campbell E, Whittaker P.: PPAR-alpha and -gamma but not -delta agonists inhibit airway inflammation in a murine model of asthma: *in vitro* evidence for an NF-kappaB-independent effect. *Br. J. Pharmacol*, 2003; 139: 163–171

- [136] Tsubouchi Y, Kawahito Y, Kohno M, Inoue K, Hla T, Sano H.: Feedback control of the arachidonate cascade in rheumatoid synovio-cytes by 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 283: 750–755
- [137] Uppenberg J, Svensson C, Jaki M, Bertilsson G, Jendeberg L, Berkenstam A.: Crystal structure of the ligand binding domain of the human nuclear receptor PPARgamma. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 31108–31112
- [138] Urade Y, Ujihara M, Horiguchi Y, Ikai K, Hayaishi O.: The major source of endogenous prostaglandin D2 production is likely antigen-presenting cells. Localization of glutathione-requiring prostaglandin D synthetase in histiocytes, dendritic, and Kupffer cells in various rat tissues. *J. Immunol.*, 1989; 143: 2982–2989
- [139] Vidal-Puig A, Jimenez-Linan M, Lowell B.B, Hamann A, Hu E, Spiegelman B, Flier J.S, Moller D.E.: Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 2553–2561
- [140] Wahl H.G, Kausch C, Machicao F, Rett K, Stumvoll M, Haring H.U.: Troglitazone downregulates delta-6 desaturase gene expression in human skeletal muscle cell cultures. *Diabetes*, 2002; 51: 1060–1065
- [141] Wang A.C, Dai X, Luu B, Conrad, D.J.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma regulates airway epithelial cell activation. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2001; 24: 688–693
- [142] Wang C, Fu M, D'Amico M, Albanese C, Zhou J.N, Brownlee M, Lisanti M.P, Chatterjee V.K, Lazar M.A, Pestell R.G.: Inhibition of cellular proliferation through IkkappaB kinase-independent and peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of cyclin D1. *Mol. Cell Biol.*, 2001; 21: 3057–3070
- [143] Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall A.R.: ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 9774–9779
- [144] Wang Y.L, Frauwirth K.A, Rangwala S.M, Lazar M.A, Thompson C.B.: Thiazolidinedione activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma can enhance mitochondrial potential and promote cell survival. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 31781–31788
- [145] Welch J.S, Ricote M, Akiyama T.E, Gonzalez F.J, Glass C.K.: PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 6712–6717
- [146] Westin S, Kurokawa R, Nolte R.T, Wisely G.B, McInerney E.M, Rose D.W, Milburn M.V, Rosenfeld M.G, Glass C.K.: Interactions controlling the assembly of nuclear-receptor heterodimers and co-activators. *Nature*, 1998; 395: 199–202
- [147] Wills-Karp M.: Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu. Rev. Immunol.*, 1999; 17: 255–281
- [148] Willson T.M, Brown P.J, Sternbach D.D, Henke B.R.: The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J. Med. Chem.*, 2000; 43: 527–550
- [149] Willson T.M, Cobb J.E, Cowan D.J, Wieth R.W, Correa I.D, Prakash S.R, Beck K.D, Moore L.B, Kliewer S.A, Lehmann J.M.: The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J. Med. Chem.*, 1996; 39: 665–668
- [150] Woerly G, Honda K, Loyens M, Papin J.P, Auwerx J, Staels B, Capron M, Dombrowicz D.: Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 411–421
- [151] Wright H.M, Clish C.B, Mikami T, Hauser S, Yanagi K, Hiramatsu R, Serhan C.N, Spiegelman B.M.: A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 1873–1877
- [152] Xu H.M, Lambert M.H, Montana V.G, Parks D.J, Blanchard S.G, Brown P.J, Sternbach D.D, Lehmann J.M, Wisely G.B, Willson T.M, Kliewer S.A, Milburn M.V.: Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol. Cell.*, 1999; 3: 397–403
- [153] Yang W.L, Frucht H.: Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 2001; 22: 1379–1383
- [154] Yang X.Y, Wang L.H, Chen T, Hodge D.R, Resau J.H, DaSilva L, Farris W.L.: Activation of human T lymphocytes is inhibited by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) agonists. PPARgamma co-association with transcription factor NFAT. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 4541–4544
- [155] Yu K, Bayona W, Kallen C.B, Harding H.P, Ravera C.P, McMahon G, Brown M, Lazar M.A.: Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 23975–23983
- [156] Yuan C.X, Ito M, Fondell J.D, Fu Z.Y, Roeder R.G.: The TRAP220 component of a thyroid hormone receptor-associated protein (TRAP) coactivator complex interacts directly with nuclear receptors in a ligand-dependent fashion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 7939–7944
- [157] Zhang B, Berger J, Zhou G, Elbrecht A, Biswas S, White-Carrington S, Szalkowski D, Moller D.E.: Insulin- and mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation and activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 31771–31774
- [158] Zhu Y, Alvares K, Huang Q, Rao M.S, Reddy J.K.: Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 26817–26820
- [159] Zhu Y, Qi C, Calandra C, Rao M.S, Reddy J.K.: Cloning and identification of mouse steroid receptor coactivator-1 (mSRC-1), as a co-activator of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gene Expr.*, 1996; 6: 185–195