

**LES RÉCEPTEURS ACTIVÉS PAR LES  
PROLIFÉRATEURS DE PEROXYSOMES :**  
intérêts médical et pharmacologique

**PEROXISOME PROLIFERATED  
ACTIVATED RECEPTORS :**  
medical and pharmacological implications

**أهمية، ب ب أ غ، في الميدان الطبي والفرمكولوجي**  
(بصدد حالة واحدة)

AMSAGUINE S, EL AMRANI N, RADALLAH D

**ملخص :** ب ب أ غ، هم مستقبلون منشطون من طرف الحوامض الدهنية ومشتقاتها ومن طرف مواد فرماكولوجية كالفبراط وأيضاً من طرف مضادات الالتهاب القشراتيين وبعض الأدوية المعالجة للمرض السكري من الحمض النووي الريبوزي الناقص الأوكسجين. إن، ب ب أ غ، يلعبون دوراً فعالاً في تنظيم العديد من عوامل المخاطر الإستقلابية التي يمكنها أن تسبب في أمراض عديدة كالمرض السكري والسمنة والتصلب العصيدي للشرايين. وهم يلعبون أيضاً دوراً أساسياً في التكاثر والتفريق الخلوي وأيضاً في موت الخلايا والأمراض السرطانية.

**الكلمات الأساسية :** ب ب أ غ، مرض السكري، السمنة، التصلب العصيدي للشرايين، السرطان.

**Résumé :** Les PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) sont des récepteurs activés par les acides gras et leurs dérivés et par des substances pharmacologiques tels que les fibrates, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les agents antidiabétiques thiazolidinediones. Les PPARs activés sont capables de moduler la transcription des gènes cibles par fixation sur un élément de réponse spécifique de l'ADN (PPRE). Les PPARs jouent un rôle clé dans la régulation de nombreux facteurs de risques métaboliques et inflammatoires responsables de maladies tels que le diabète, l'obésité et l'athérosclérose. Ils sont également impliqués dans la différenciation et la prolifération cellulaires, l'apoptose et la carcinogénèse.

**Mots-clés :** PPARs, diabète, obésité, athérosclérose, carcinogénèse

**Abstract :** The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are nuclear receptors activated by fatty acids and some of their derivatives, as well as fibrates, non steroidal anti-inflammatory drugs and antidiabetic synthetic thiazolidinediones. Activated PPARs regulate transcriptional expression of target genes through interaction with a peroxisome proliferator responsive element (PPRE). PPARs play a central rôle in the regulation of metabolic and inflammatory risk factors for human diseases such as diabete, obesity and atherosclerosis. PPARs are also involved in cellulars differentiation and proliferation, apoptosis and carcinogenesis.

**Key-words :** PPARs, diabete, obesity, atherosclerosis, carcinogenesis

## INTRODUCTION

Depuis leur découverte en 1990 [1], les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPARs) revêtent un intérêt scientifique et médical majeur. Ils jouent un rôle déterminant dans la traduction des stimuli nutritionnels, pharmacologiques et métaboliques par des changements dans l'expression des gènes, plus particulièrement impliqués dans le métabolisme lipidique [2]. Dans cet article nous mettons en évidence le rôle ubiquitaire des PPARs dans le contrôle de nombreux processus cellulaires. Une meilleure connaissance de leur régulation et de leur fonction pourrait présenter une approche thérapeutique prometteuse pour le traitement de plusieurs maladies chez l'homme (diabète, obésité, cancer et athérosclérose)

## EXPRESSION TISSULAIRE DES PPARs

Les PPARs sont membres de la superfamille des récepteurs nucléaires à laquelle appartiennent également les récepteurs des hormones stéroïdes, des hormones thyroïdiennes ainsi que les récepteurs de l'acide rétinol [3,4]. Trois types de PPARs ont été identifiés chez l'homme: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  et PPAR $\gamma$  [1,5-9] avec une distribution tissulaire spécifique [10]. Les PPAR $\alpha$  sont hautement exprimés dans les hépatocytes, les cardiomyocytes, les entérocytes et les tubules proximaux du rein. Les PPAR $\beta$  (appelés également PPAR $\delta$  ou NUC-1) sont exprimés dans la plupart des tissus. Les PPAR $\gamma$  ont été identifiés sous 2 isoformes chez la souris (PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2) [11] et 3 isoformes chez l'homme (PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 3) [12]. Les PPAR $\gamma$ 1 ont une large distribution tissulaire, les PPAR $\gamma$ 2 sont principalement exprimés dans les tissus adipeux et les PPAR $\gamma$ 3 sont détectés dans les tissus adipeux, les macrophages et le colon.

## STRUCTURE DES PPARs ET EXPRESSION DES GENES

Les PPARs, comme les autres membres de la famille des récepteurs nucléaires, présentent des domaines bien définis (figure 1) : le domaine N-terminal, une région de liaison à l'ADN (DBD) et une région située vers la partie C-terminale qui lie les ligands (LBD).

Fig.1



Domaines fonctionnels des PPARs

N ter: N terminal

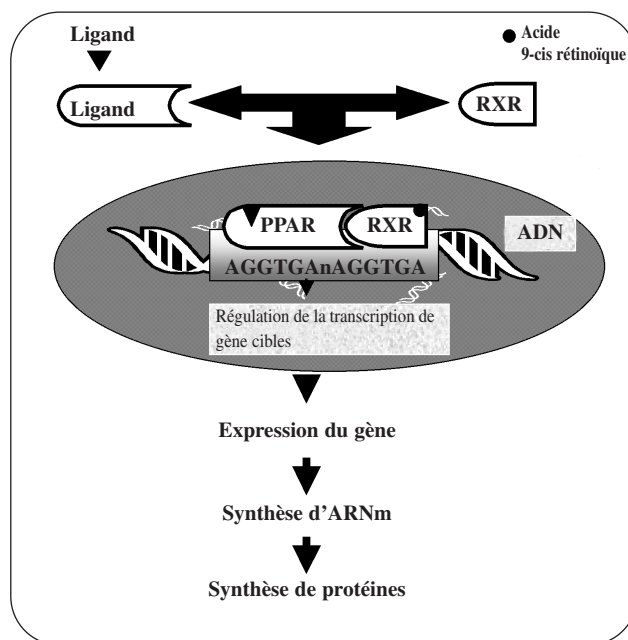
DBD (DNA-binding domain): région de liaison à l'ADN

LBD (Ligand-binding domain): région de liaison au ligand

Le PPAR activé forme un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR). L'hétérodimère PPAR/RXR est capable de moduler la transcription des gènes cibles par fixation sur un élément de réponse spécifique de l'ADN appelé PPRE (Peroxisome Proliferator Responsive Element) constitué

d'une répétition séparée par un nucléotide (AGGTCA n AGGTCA) (figure 2) [13].

Fig.2

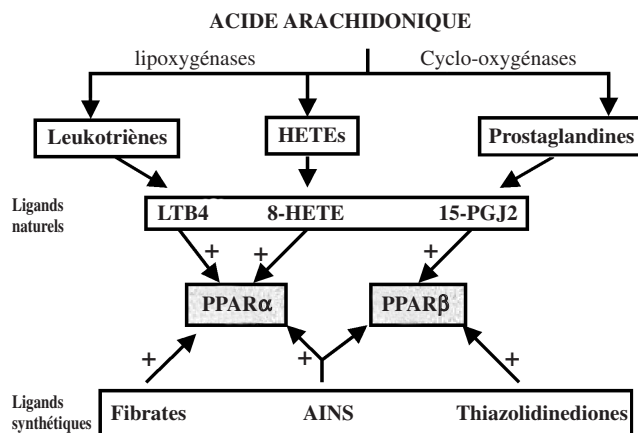


Voie d'activation des PPARs et la régulation de la transcription des gènes

## LES LIGANDS DES PPARs ET LEURS EFFETS BIOLOGIQUES

Différents ligands synthétiques et naturels peuvent se fixer sur les PPARs et les activer (figure 3).

Fig.3



Ligands naturels et pharmacologiques des PPARs

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

HETEs : acides hydroxyeicosatétraénoïques

8-HETE : acide 8-hydroxyeicosatétraénoïque

LTB4 : leukotriène B4

15-PGJ2 : 15-déoxy-D<sup>12-14</sup> prostaglandine J2

## LIGANDS NATURELS

Les acides gras, notamment ceux présents dans l'alimentation, jouent un rôle important dans le métabolisme, la prolifération et la différenciation cellulaire. Ils contrôlent l'expression de certains gènes codant des protéines impliquées dans leur propre métabolisme. Cette induction transcriptionnelle s'effectue, notamment, par le biais des PPARs [6,14]. Plusieurs acides gras se fixent sur les 3 types de PPARs. Des études ont montré une certaine préférence des PPAR $\alpha$  pour les acides gras poly-insaturés tels que l'acide linoléique, l'acide linoléique et l'acide arachidonique [15].

Les dérivés d'acide arachidonique comme les leukotriènes et les prostaglandines ont également une haute affinité pour les PPARs. Le leukotriène B<sub>4</sub>, un puissant médiateur des réponses inflammatoires, et l'acide 8-hydroxyeicosatétraénoïque (8(s) HETE) activent spécifiquement les PPAR $\alpha$  [15,16], alors que le 15-déoxy-D<sup>12-14</sup> prostaglandine J<sub>2</sub> (15-PGJ<sub>2</sub>) est parmi les agonistes les plus efficaces des PPAR $\gamma$  [17,18].

Les métabolites de l'acide linoléique, les acides 9-hydroxy et 13-hydroxy octadécadiénoïque (9-HODE et 13-HODE) sont également des agonistes des PPAR $\gamma$  [19,20]. L'activation de ces récepteurs par les HODE joue un rôle crucial dans l'induction de l'accumulation des lipides dans les macrophages lors de l'athérogenèse [15].

## LIGANDS SYNTHÉTIQUES

Des produits qualifiés de proliférateurs de peroxyssomes se fixent principalement aux PPAR $\alpha$  [1,5]. Ces produits appartiennent à des familles chimiques variées qui incluent des plastifiants utilisés dans les emballages alimentaires ou dans le stockage de produits biologiques, des herbicides (les dérivés de l'acide chlorophénoxyacétique) ainsi que des hypolipidémiques de la famille des fibrates comme le clofibrate, le fénofibrate et le bésafibrate. Ces composés ont la propriété d'induire de façon considérable la taille et le nombre des peroxyssomes dans le foie et d'autres organes [21,22]. Parallèlement, l'activité des enzymes peroxyssomales comme la catalase ou celles impliquées dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras ainsi que celles des cytochromes P 4A micro-somales est augmentée [23]. Ces composés induisent chez les rongeurs la prolifération cellulaire et par delà la cancérisation (cancer du foie en particulier) [24]. Chez l'homme les données épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de risques accrus de cancer de foie chez les patients traités par les fibrates [25].

Des antidiabétiques, les thiazolidinediones ou glitazones (troglitazone, pioglitazone, ciglitazone et englitazone), utilisés pour réguler la glycémie en augmentant l'action de l'insuline dans les tissus cibles chez les patients atteints de diabète de type 2, sont des agonistes de haute affinité pour les PPAR $\gamma$  [26,27]. Il a été démontré que les thiazolidinediones diminuent les concentrations plasmatiques des triglycérides et augmentent la masse du tissu adipeux, respectivement par une activation de la lipoprotéine lipase et une répression du gène de l'obésité Ob dans le tissu adipeux [28]. Le gène Ob code pour la leptine, l'hormone responsable de la baisse de l'appétit.

De nombreux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'indométhacine, l'acide flufenamique, le fénoprofen et l'ibuprofen se fixent et activent les PPAR $\alpha$  et  $\gamma$  [29]. Leurs propriétés anti-inflammatoires se manifestent par leur pouvoir inhibiteur des cyclo-oxygénases [15].

## RÔLES DES PPARS

Les PPARs jouent un rôle clé dans le métabolisme et l'homéostasie lipidiques [2,10]. Ils régulent l'expression des gènes impliqués dans la capture cellulaire des acides gras, leur estérification en acyl-CoA et leur dégradation par la voie de la  $\beta$ -oxydation peroxyssomale et mitochondriale, ainsi que la synthèse des corps cétoniques [30]. L'activation des PPAR $\alpha$  accélère le catabolisme oxydatif des acides gras dans l'hépatocyte et pourrait ainsi réduire la production et la sécrétion des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) par le foie. L'action hypotriglycéridémisante des activateurs de PPAR $\alpha$  est principalement due à une augmentation de l'expression de la lipoprotéine lipase et à une répression de l'apolipoprotéine (apo)- CIII [2]. Les PPAR $\alpha$  sont également impliqués dans le contrôle des taux de HDL cholestérol, un effet produit *via* la régulation transcriptionnelle des apolipoprotéines majeurs des HDL, apo-AI et apo-AII [31,32].

Il a été également démontré que le PPAR $\gamma$  est un facteur central impliqué dans la différenciation de plusieurs types cellulaires : les adipocytes [33], les fibroblastes [34], les cellules musculaires [35], les kératinocytes [15,36] et la transformation des monocytes en macrophages [19]. Ce processus de différenciation cellulaire peut entraîner l'apoptose des cellules et une diminution de la prolifération cellulaire [37,38,39]. Ainsi, le PPAR $\gamma$  pourrait en partie contrôler l'expression des gènes impliqués dans la différenciation des cellules et jouer également un rôle actif dans la régulation de la prolifération cellulaire.

Les gènes cibles des PPAR $\gamma$  adipocytaires codent pour les protéines impliquées dans la lipogenèse et l'homéostasie du glucose [40]. Les PPAR $\gamma$  jouent également un rôle important dans la balance énergétique et la thermogenèse [41]. De plus, ils inhibent la production de leptine, empêchant ainsi le déclenchement du signal de satiété [28]. Une dysrégulation de ces phénomènes entraîne des maladies métaboliques et nutritionnelles (dyslipoprotéïnémies, diabète, obésité) prédisposant à l'athérosclérose [13,15].

Par ailleurs, les PPAR $\alpha$  et  $\gamma$  ont des propriétés anti-inflammatoires. L'activation des PPAR $\gamma$  par des ligands naturels (15-PGJ<sub>2</sub>) ou synthétiques (thiazolidinedione ou AINS) inhibe la production de médiateurs de l'inflammation tels que le monoxyde d'azote et les cytokines inflammatoires, Interleukine (IL)1 $\beta$ , IL6, Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), synthétisés par les monocytes-macrophages murins et humains [42]. Au niveau de l'adipocyte, les PPAR $\gamma$  diminuent la production de TNF $\alpha$  contribuant ainsi à un gain de poids et au contrôle des voies de signalisation de l'insuline [38,43].

Cependant, le rôle des PPARs dans les cancers reste paradoxal. Des études réalisées *in vitro* sur différentes lignées de cellules malignes : cellules de liposarcome [44], de cancer du sein

humain [45,46], de cancer humain de la prostate [47], de cancer gastrique [48] et de cancer colique [49] montrent que les PPAR $\gamma$  ont un rôle anticancéreux en diminuant la prolifération cellulaire et en augmentant la différenciation cellulaire et l'apoptose. Par contre *in vivo*, les données expérimentales chez l'animal et les données épidémiologiques chez l'homme suggèrent que les PPAR $\gamma$  pourraient avoir un rôle cancérigène au niveau du colon [50].

Pour les PPAR $\beta$ , jusqu'à maintenant aucune fonction n'a été identifiée. Cependant quelques résultats suggèrent leurs implications dans l'homéostasie lipidique [51], le cancer du colon [52], l'expression de l'acyl-coA synthétase 2 dans le

cerveau [53] et dans l'implantation du blastocyste et la réaction déciduale [54].

## CONCLUSION

Toutes les données obtenues jusqu'à ce jour indiquent un rôle modulateur pour les PPARs dans le développement de nombreuses maladies métaboliques et des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Etant donné la place stratégique des PPARs dans ces différentes pathologies, il n'est pas étonnant que ces récepteurs constituent des cibles de choix pour la recherche d'effets thérapeutiques.

## REFERENCES

- 1- **Issemann I, Green S.** Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990 ; 347 : 645-650.
- 2- **Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B.** Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med* 2000 ; 38(1) : 3-11.
- 3- **Wahli W, Braissant O, Desvergne B.** Peroxisome proliferator-activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more... *Chemistry and biology* 1995 ; 2 : 261-266.
- 4- **Desvergne B, Wahli W.** PPAR : a key nuclear factor in nutrient/gene interactions ? In : Bauerle P (ed) *Inducible Transcription*. Birkhäuser, Boston, MA 1995; vol 1 : 142-176.
- 5- **Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W.** Control of the peroxisomal  $\beta$ -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* 1992 ; 68 : 879-887.
- 6- **Göttlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JÅ.** Fatty acids activate a chimera of clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 4653- 4657.
- 7- **Schmidt A, Endo N, Rutledge SJ, Vogel R, Shinar D, Rodan GA.** Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acids. *Mol Endocrinol* 1992 ; 6 : 1634-1641.
- 8- **Sher T, Yi HF, McBride OW, Gonzalez FJ.** cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Biochemistry* 1993 ; 32 : 5598-5604.
- 9- **Kliwer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, et al.** Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 7355-7359.
- 10- **Braissant O, Fougelle F, Wahli C.** Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) : Distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  in the adult rat. *Endocrinology* 1996 ; 137 (1) : 354-366.
- 11- **Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS, et al.** Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (mPPAR $\gamma$ ) gene : alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR $\gamma$  isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 7921-7925.
- 12- **Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J.** PPAR $\gamma$ 3 mRNA : a distinct PPAR $\gamma$  mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett* 1998 ; 438 : 55-60.
- 13- **Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR.** The PPARs : from orphan receptors to drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry* 2000 ; Vol 43, 4 : 527-550.
- 14- **Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W.** Fatty acids and retinoids control lipid metabolism Through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 2160-2164.
- 15- **Vamecq J, Norbert L.** Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *The lancet* 1999; 354: 141-148.
- 16- **Devchand PR, Keller H, Petters JM et al.** The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 1996 ; 384 : 39-43.
- 17- **Forman BM, Tontonoz P, J Chen, et al.** 15-Deoxy-delta-12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995 ; 83 : 803-812.
- 18- **Kliwer SA, Lenhard JM, Wilson TM et al.** A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995 ; 83 : 813-819.
- 19- **Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JGA, Thomazy VA R.A. Evans** PPAR $\gamma$  promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of Oxidized LDL. *Cell* 1998 ; 93 : 241-252.
- 20- **Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JGA, Chen H, Evans RA.** Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR $\gamma$ . *Cell* 1998 ; 93 : 229-240.
- 21- **Reddy JK and Lalwani ND.** Carcinogenesis by hepatic peroxisome proliferators : Evaluation of the risk of hypolipidemic drugs and industrial plasticizers to humans. *CRC Critical Rev Toxicol* 1983 ; 12 : 1-58.
- 22- **Latruffe N.** Les péroxysomes et la prolifération cellulaire, ou la prise en considération d'un organe méconnu. *Med Sci* 1992 ; 8 : 239-248.
- 23- **Belury MA, Moya-Camarena SY, Sun H, Snyder E, Davis JW, Cunningham ML et al.** Comparison of dose response relationships for induction of lipid metabolizing and growth regulatory genes by peroxisome proliferators in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998 ; 151 : 254-261.
- 24- **Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC.** Mechanism of action of the non- genotoxic peroxisome proliferators : role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1702-1709.



- 25- **Chevalier S, Roberts RA.** Perturbation of rodent hepatocyte growth control by nongenotoxic hepatocarcinogens : mechanisms and lack of relevance of human health. *Oncol Rep* 1998 ; 5 : 1319-1327.
- 26- **Spencer CM, Markham A.** Troglitazone. *Drugs* 1997 ; 54 : 89-101.
- 27- **Grossman SL, lessem J.** Mechanisms and clinical effects of thiazolidinediones. *Exp opin Invest Drugs* 1997 ; 6 : 1025-1040.
- 28- **De Vos P, Lefebvre AM, Miller SG, Guerre-Millo M, Wong K, Saladin R et al.** Thiazolidinediones repress ob gene expression via activation of PPAR $\gamma$ . *J Clin Inv* 1996 ; Vol 98 (4) : 1004-1009.
- 29- **Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA.** Peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1997 ; 79 : 81-94.
- 30- **Schoonjans K, Staels B, Auwerx J.** The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim. Biophys. Acta* 1996 ; 1302 : 93-109.
- 31- **Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B.** Negative regulation of the human apolipoprotein A-II promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J. Biol. Chem.* 1994 ; 96 : 31012-31018.
- 32- **Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, Auwerx J.** Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J. Clin. Invest.* 1995 ; 96 : 741-750.
- 33- **Auwerx J, Martin G, Guerre-Millo M, Staels B.** Transcription, adipocyte differentiation, and obesity. *J Mol Med* 1996 ; 74 : 347-352.
- 34- **Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM.** Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR $\gamma$ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994 ; 79 : 1147-1156.
- 35- **Hu E, Tontonoz P, Spiegelman BM.** Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic in fibroblasts by transcription factor PPAR $\gamma$  and C/EBP $\gamma$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 9856-9860.
- 36- **Vanden Heuvel JP.** Peroxisome proliferator-activated receptors : A critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis. *American Society for Nutritional Sciences* 1999 ; 575-581.
- 37- **Altiock S, Xu M, Spiegelman B.** PPAR $\gamma$  induces cell cycle withdrawal : inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down-regulation of PP2A. *Genes and Dev* 1997 ; 11 : 1987-1998.
- 38- **Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K et al.** Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 1354-1361.
- 39- **Lefebvre AM, Paulweber B, Fajas L, Woods J, Mc Crary C, Colombel JF et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) is induced during differentiation of colon epithelium cells. *Endocrinology* 1999 ; 162 : 331-340.
- 40- **Shimaya A, Kurosaki E, Shioduka K et al.** YM 268 increases the glucose uptake, cell differentiation, an mRNA expression of glucose transporter in 3T3-L1 adipocytes *Horm Metab Res* 1998 ; 30 : 543-48.
- 41- **J. Aubert, O. Champigny, P. Saint-Marc, et al.** Up-regulation of UCP-2 gene expression by PPAR agonists in preadipose and adipose cells *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 238 : 606-11.
- 42- **Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J et al.** Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 7614-9.
- 43- **Hofmam C, Lorenz K, Braithwaite SS, Colca JR, Palazuk BJ, Hotamisli GS et al.** Altered gene expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and its receptor during drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology* 1994 ; 134 : 264-270.
- 44- **Tontonoz P, Singer S, Forman BM, Sarraf P, Fletcher JA, Brun RP et al.** Terminal differentiation of human liposacroma cells induced by ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 237-241.
- 45- **Elstner E, Muller C, Koshizuka K, Williamson EA, Park D, Asou H et al.** Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and retinoic acid receptor inhibit growth and induced apoptosis of human breast cancer cells *in vitro* and BNX mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8806-8811.
- 46- **Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P, Evans RM, Martin KJ, Zhang M et al.** Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR $\gamma$ . *Molecular cell* 1998 ; 1 : 465-470.
- 47- **Kuboto T, Koshizuka K, Williamson IA, Asou H, Said JW, Holden S et al.** Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent-tumor effects against human prostate cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 3344-3352.
- 48- **Takahashi N, Okumura T, Motomura M, Kohgo Y.** Growth inhibition of gastric cancer cells by troglitazone,  $\alpha$  ligand for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Gastroenterology* 1999 ; 116 :
- 49- **Brockman JA, Gupta RA, Dubois RN.** Activation of PPAR $\gamma$  leads to inhibition of anchorage-independent growth of human colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1049-1055
- 50- **Dubuquoy L, Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF, Auwerx J.** PPAR $\gamma$  et intestin. *Hépat-Gastro* 1999 ; 6(6) : 463-469.
- 51- **Amri EZ, Bonino F, Ailhaud G, Abumrad NA, Grimaldi PA.** Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 2367-2371.
- 52- **He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW.** PPAR $\delta$  is an APC-regulated target of monosteroidal antiinflammatory drugs. *Cell* 1999 ; 99 : 335-345.
- 53- **Basu-Modak S et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor beta regulates acyl-CoA synthetase 2 in reagggregated rat brain cell cultures. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 35881-35888.
- 54- **Lim H, Gupta RA, Ma WG, Paria BC, Moller DE, Morrow JD et al.** Cyclooxygenase 2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse *via* PPAR $\delta$ . *Genes Dev* 1999, 13 : 1561-1574.