2,4-tiazolidynodiony jako agoniści receptorów aktywowanych proliferatorami peroksosomów PPAR γ o właściwościach przeciwnowotworowych

Aneta Suseł

Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, Apteka Szpitalna

Adres do korespondencji: Aneta Suseł, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Apteka Szpitalna, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, e-mail: anetasusel@gmail.com

2,4-thiazolidinediones as peroxisome proliferator-activated receptor PPAR γ agonists with anticancer properties · 2,4-Thiazolidinediones, otherwise known as glitazones, are synthetic PPAR γ receptor agonists with antidiabetic, antiinflammatory and antitumor activity. Since the 1990s, compounds such as pioglitazone and rosiglitazone have been successfully used in the treatment of type II diabetes and are currently being tested in new indications. PPAR γ receptors are transcription factors that belong to the family of hormonal nuclear receptors. Their main function is connected with regulation of fatty acid metabolism and reduction of insulin resistance of peripheral tissues. Recent reports also indicate the participation of these receptors in inhibiting of carcinogenesis. Activation of PPAR γ causes apoptosis of cancer cells, inhibition of their proliferation and angiogenesis with inducing of normal cell differentiation. In this paper general information about the family of PPAR receptors and their synthetic ligands – thiazolidinediones was presented with emphasis on their antineoplastic activity.
Keywords: thiazolidinediones. peroxisome proliferator receptor agonists, antineoplastic agents.

© Farm Pol, 2018, 74 (2): 80–84

Receptory PPAR

Receptory aktywowane proliferatorami peroksosomów (PPAR) są ligandozależnymi czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi ekspresję określonych genów w odpowiedzi na bodźce endogenne lub środowiskowe. Należą do nadrodziny steroidowych receptorów jądrowych, do których zaliczamy również receptory dla steroidów, hormonów tarczycy, witaminy D3 oraz kwasu retinowego. Nazwa tych receptorów wywodzi się od pracy Isabelle Issemann i Stephen'a Green'a, którzy po raz pierwszy w 1990 r. sklonowali i opisali receptor PPAR α jako

nowy czynnik transkrypcyjny wyizolowany z komórek wątroby myszy [1]. Czynniki te pośredniczyły w procesach wywołanych przez proliferatory peroksosomów (PP). Uważano, że PP zwiększały liczbę peroksosomów, co prowadziło do rozwoju nowotworów wątroby. Obecnie wiadomo, że aktywacja PPAR nie powoduje wzrostu ilości peroksosomów u ludzi.

Na rodzinę receptorów PPAR składają się trzy izotypy: PPAR α , PPAR β/δ i PPAR γ . Każdy z tych receptorów ulega ekspresji w specyficznej dla niego tkance, aktywowany jest przez swoiste dla niego ligandy i pośredniczy w różnych procesach komórkowych, co zostanie pokrótce omówione w kolejnych podrozdziałach.

Mechanizm regulacji transkrypcji genów przez PPAR

Receptory PPAR zbudowane są z N-końcowej domeny wiążącej DNA oraz C-końcowej domeny wiążącej ligand (*Ligand Binding Domen, LBD*) [2]. Pod wpływem ligandu następuje zmiana konformacji fragmentu LBD, powstaje kompleks receptor–ligand, który następnie ulega translokacji do jądra komórkowego. Aby doszło do aktywacji transkrypcji specyficznego genu, kompleks receptor–ligand musi utworzyć heterodimer z innym czynnikiem transkrypcyjnym, jakim jest receptor retinoidu X (RXR). Tak powstałe połączenie PPAR/RXR wiąże się ze specyficznymi elementami odpowiedzi proliferatorów peroksosomów (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor–Response Element, PPREs*) w miejscu regulatorowym określonego genu. Przyłączenie agonisty w miejscu wiązania ligandu receptora PPAR powoduje zmianę konformacji

umożliwiająca przyłączenie kofaktora transkrypcji. Z kolei przyłączenie antagonisty do heterodimeru PPAR/RXR promuje wiązanie kompleksu z korepresorami, co skutkuje supresją danego genu [3]. W warunkach fizjologicznych możemy również zaobserwować trzeci typ regulacji transkrypcji genów przez PPAR γ – mechanizm supresji genów niezależny od ligandu [4].

Kwasy tłuszczowe stanowią największą grupę naturalnych, endogennych ligandów aktywujących receptory PPAR. Do słabo aktywujących receptory PPAR zaliczyć można nasycone kwasy tłuszczowe, natomiast wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas linolenowy czy arachidonowy, aktywują wszystkie izotypy PPAR, a w szczególności PPAR α . Do syntetycznych ligandów PPAR można zaliczyć m.in. tiazolidynodiony (TZD) oraz fibraty, które są obecnie stosowane w praktyce klinicznej w terapii cukrzycy oraz dyslipidemii [4].

Izotyp PPAR α

Receptor PPAR α bierze udział w katabolizmie lipidów, a także odpowiada za utrzymanie prawidłowej homeostazy w wątrobie. Aktywacja tego receptora skutkuje proliferacją peroksyosomów oraz transkrypcją enzymów związanych z procesem β -oksydacji kwasów tłuszczowych [5]. Receptory PPAR α ulegają zatem ekspresji w komórkach z wysokim poziomem oksydacji kwasów tłuszczowych: w brązowej tkance tłuszczowej, w mniejszym stopniu w wątrobie, sercu, nerkach i mięśniach szkieletowych, dlatego stanowią target dla leków o działaniu hipolipemicznym, takich jak: gemfibrozil, fenofibrat czy klobibrat. Leki te korygują aterogeny lipidogram poprzez obniżanie frakcji VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) i LDL (*Low Density Lipoprotein*) oraz poprzez zwiększanie frakcji HDL (*High Density Lipoprotein*) [6].

Izotyp PPAR β/δ

W piśmiennictwie można spotkać się z oznaczeniem izotypu receptora PPAR β również za pomocą symbolu δ . Różnica w nazewnictwie wynika z faktu, że receptory te są ortologami (posiadają wspólne pochodzenie ewolucyjne). W 1992 r. Dreyer i wspóln. wyizolowali z oocyty żaby *Xenopus laevis* receptor PPAR β . Z kolei w 1994 r. Kliewer i wspóln. wyizolowali i scharakteryzowali kolejny receptor PPAR z komórek zarodkowych myszy, który ze względu na niewielkie podobieństwo sekwencji do receptora PPAR β oznaczono jako PPAR δ [7, 8]. Receptory PPAR β wyizolowane z oocyty żaby tylko w 75% dzieliły podobieństwo pod względem zawartości aminokwasów w domenie wiążącej ligand

z receptorami PPAR δ u ludzi i myszy, stąd pojawiły się wątpliwości czy są one ortologami czy paralogami. Dopiero po wyizolowaniu tego rodzaju receptora PPAR z komórek zarodkowych kurczaka oraz tkanki tłuszczowej dorosłego osobnika potwierdzono, iż receptor PPAR β u płazów jest ortologiem receptora δ u ssaków [9].

Receptor PPAR β/δ ulega ekspresji we wszystkich tkankach, chociaż w niektórych narządach, takich jak: mózg, serce, nerki, przewód pokarmowy, a także skóra i adipocyty, poziom jego ekspresji jest wyższy [5]. Wiadomo, że receptor PPAR β/δ wiąże niektóre ligandy receptora PPAR α , między innymi kwasy tłuszczowe i fibraty, co może wskazywać na udział tego receptora w metabolizmie lipidów [10]. Wykazano również jego rolę w transporcie cholesterolu, stąd możliwość wykorzystania ligandów PPAR β/δ w terapii zespołu metabolicznego [11]. Ponadto PPAR β/δ regulują ekspresję ubikityny C, przez co pośredniczą w przebiegu ubikitynacji białek, a także proliferację i różnicowanie keratynocytów w procesie gojenia ran [12, 13]. Obecnie na rynku nie ma komercyjnie dostępnego agonisty receptora PPAR β/δ .

Izotyp PPAR γ

Receptor PPAR γ ulega w wysokim stopniu ekspresji w tkance tłuszczowej, gdzie bierze udział w procesie różnicowania adipocytów, magazynowania trójglicerydów w komórkach tłuszczowych oraz w metabolizmie lipidów. Receptor PPAR γ występuje w postaci czterech izoform $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ i $\gamma 4$, które powstają w wyniku wykorzystania różnych promotorów w procesie transkrypcji oraz alternatywnego splicingu [14]. U ludzi zidentyfikowano 4 różne typy cząsteczek mRNA dla PPAR γ , jednak PPAR $\gamma 1$, PPAR $\gamma 3$ i PPAR $\gamma 4$ kodują to samo białko, podczas gdy w wyniku procesu translacji z mRNA receptora PPAR $\gamma 2$ powstaje izoforma białka zawierająca dodatkowe 30 aminokwasów zakodowanych w aksonie B [15]. Receptor PPAR $\gamma 1$ ulega ekspresji głównie w białej i brązowej tkance tłuszczowej, w mniejszym stopniu w sercu, jelicie cienkim i grubym, okrężnicy, mięśniach szkieletowych, nerkach, śledzionie, komórkach krwiotwórczych, siatkówce i trzustce [16]. Receptor PPAR $\gamma 2$ ulega ekspresji głównie w białej i brązowej tkance tłuszczowej, a PPAR $\gamma 3$ w makrofagach, białej tkance tłuszczowej i jelicie grubym [15, 17]. Do naturalnych ligandów receptora PPAR γ należą nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe, prostaglandyny, eikozanoidy, które aktywują PPAR w stężeniach mikromolarnych zbliżonych do fizjologicznych, przy czym nienasycone kwasy tłuszczowe wykazują największe powinowactwo do tych receptorów.

Główne funkcje receptora PPAR γ

Receptory PPAR γ odgrywają kluczową rolę w regulacji procesu adipogenezy, czyli różnicowania komórkowego preadipocytów w dojrzałe adipocyty, stąd w największym stopniu ulegają ekspresji właśnie w tkance tłuszczowej. Poziom ekspresji PPAR γ rośnie wraz ze stopniem różnicowania adipocytów. W wyniku aktywacji receptora przez naturalne (np. nienasycone kwasy tłuszczowe) lub syntetyczne ligandy (np. tiazolidynodiony) następuje nasilenie syntezy i wydzielania adiponektyn zwiększających wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny. Ponadto PPAR γ odpowiada za regulowanie ekspresji genów kodujących między innymi białko aP2 (*adipocyte protein 2*) oraz białko CD36, zaangażowanych w transport, uwalnianie oraz przechowywanie trójglicerydów w komórkach tłuszczowych [2]. Zatem receptory PPAR γ dogrywają istotną rolę w regulowaniu metabolizmu tłuszczów i węglowodanów. Receptory PPAR γ są zlokalizowane nie tylko w tkance tłuszczowej, ale również w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. W komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych receptory te regulują ekspresję genów inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), co może wskazywać na ich udział w patomechanizmie zakrzepicy żył głębokich oraz w powikłaniach zakrzepowych będących konsekwencją pękniętej blaszki miażdżycowej [18]. Jak wykazano w badaniach eksperymentalnych, aktywacja receptora PPAR γ skutkuje hamowaniem angiogenezy komórek naczyń poprzez indukcję ich apoptozy [19]. Nieprawidłowa apoptoza, zwłaszcza w dużym naczyniu, może przyczynić się do osłabienia struktury ściany naczynia, w miejscu w którym znajduje się blaszka miażdżycowa i tym samym doprowadzić do jej pęknięcia, a w konsekwencji do zawału lub udaru [20]. Jednak w przypadku tiazolidynodionów – syntetycznych agonistów PPAR γ , doniesienia kliniczne nie potwierdziły takiego ryzyka. Dane literaturowe wskazują iż troglitazon obniżał poziom PAI-1 w osoczu w niektórych grupach pacjentów z insulinopornością [21].

Syntetyczne ligandy receptora PPAR γ – tiazolidynodiony

Tiazolidynodiony są syntetycznymi ligandami receptora PPAR γ posiadającymi pięcioczłonowy układ heterocykliczny z dwoma heteroatomami (siarką w pozycji 1 i azotem w pozycji 3) oraz grupą funkcyjną karbonylową przy 2 i 4 atomie węgla. Jak wspomniano powyżej, poprzez aktywację PPAR γ zwiększają różnicowanie adipocytów oraz poziom adiponektyn odpowiedzialnych za wzrost wrażliwości na insulinę tkanek obwodowych.

Pierwszym prototypem glitazonów był ciglitazon, opracowany przez Takeda Pharmaceuticals we wczesnych latach 80. XX w., jednak nigdy nie został zarejestrowany. Pierwszym TZD dopuszczonym do obrotu w latach 90. XX w. był troglitazon stosowany w terapii cukrzycy typu II. Został jednak wycofany ze względu na działanie hepatotoksyczne. Kolejnymi lekami wprowadzonymi na rynek były pioglitazon oraz rosiglitazon, z powodzeniem stosowane do dziś jako leki drugiego rzutu w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika i/lub insuliną u chorych na cukrzycę typu II. Obniżają poziom insuliny i glukozy we krwi na czczo, jak również odsetek glikowanej hemoglobiny HbA1C, indukują magazynowanie tłuszczów w adipocytach i zwiększają wrażliwość na insulinę komórek tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych oraz wątroby [22, 23]. Jednym z działań niepożądanych tiazolidynodionów jest wzrost masy ciała spowodowany aktywacją adipogenezy i rozrostem tkanki tłuszczowej u pacjentów długo stosujących te leki [24]. W ostatnich latach pojawiły się również doniesienia literaturowe mówiące o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka pęcherza moczowego przy długotrwałym stosowaniu pioglitazonu oraz powikłań sercowo-naczyniowych przy stosowaniu rosiglitazonu [25, 26].

Molekularne mechanizmy przeciwnowotworowego działania ligandów PPAR γ

Badania genetyczne przeprowadzone na myszach pokazują, że utrata nawet jednego allelu genu PPAR γ predysponuje myszy do raka, co wskazuje na niezwykle ważną rolę zarówno receptorów PPAR γ , jak również ich ligandów w hamowaniu procesu karcynogenezy [27]. Receptory PPAR γ występują nie tylko w komórkach tkanki tłuszczowej, ale również (choć w mniejszym stopniu) w komórkach nabłonka i mięśni gładkich naczyń krwionośnych, komórkach nabłonka piersi i prostaty oraz okrężnicy, dzięki czemu mogą być wykorzystane do leczenia nowotworów tych narządów [28]. Dodatkowym atutem jest obecność na rynku gotowych agonistów receptora PPAR γ , mogących być potencjalnymi chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi.

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, iż receptory PPAR γ ulegają ekspresji w wielu liniach komórek nowotworowych wykorzystywanych w badaniach *in vitro* jako systemy modelowe, takich jak: rak pęcherza moczowego, rak prostaty, rak gruczołu sutkowego, rak płuc czy białaczki [29–33]. W badaniach klinicznych zaobserwowano również, że receptory te ulegają ekspresji w próbkach tkanek nowotworowych pobieranych od pacjentów podczas biopsji diagnostycznych [34].

Proces zahamowania rozwoju komórek nowotworowych związany z aktywacją receptorów PPAR γ przebiega według kilku mechanizmów. Już w latach 90. wykazano, iż zastosowanie tiazolidynodionów w warunkach *in vitro* na różnych typach komórek ludzkich tłuszczakomięsaków prowadziło do nagromadzenia lipidów wewnątrz komórek, występowania zmian morfologicznych i hamowania wzrostu komórek nowotworowych [28]. Z kolei Mueller i współp. zaobserwowali, iż komórki raka gruczołu sutkowego po podaniu troglitazonu charakteryzowały się obniżoną ekspresją mucyny 1, keratyny (białek związanych ze stopniem złośliwości nowotworu) oraz zwiększonym stężeniem masy, białka obecnego w prawidłowo zróżnicowanych komórkach tkanki gruczołu sutkowego [31].

W latach 90. XX w. zaobserwowano również, iż ektopowa ekspresja receptora PPAR γ w linii komórkowej mysich fibroblastów NIH 3T3 spowodowała nabycie przez komórki nowotworowe niektórych cech komórek tkanki tłuszczowej, czemu towarzyszyło zahamowanie ich wzrostu [35]. To odkrycie przyczyniło się do zmiany spojrzenia na dotychczas znane funkcje hipolipemiczne receptora PPAR γ i zaczęto poszukiwać innych szlaków przekazywania sygnałów, które receptory te mogą regulować.

W badaniu przeprowadzonym na linii komórek A549 ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc wykazano zahamowanie cyklu komórkowego komórek nowotworowych w fazie G1 po podaniu do medium komórkowego troglitazonu. W wyniku działania troglitazonu doszło do obniżenia stężenia cykliny D1, która bierze udział w przejściu komórki z fazy G1 do S [32].

W innym badaniu, przeprowadzonym przez zespół badawczy Okabe na liniach komórkowych białaczki z obecnym chromosomem Philadelphia, wykazano, iż pioglitazon spowodował zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez zwiększenie fosforylacji kinazy białkowej aktywowanej AMP, która odgrywa kluczową rolę w procesie regulowania wzrostu komórki poprzez supresję szlaku ssaczego celu rapamycyny (mTOR) [36]. Zaobserwowano również obniżenie fosforylacji rybosomalnego białka S6 oraz transduktora sygnału i aktywatora transkrypcji 5 (STAT5), podczas gdy proliferacja zdrowych komórek CD34-dodatnich nie uległa inhibicji.

Z kolei zespół badawczy Cheng'a zaobserwował korzystny wpływ rosiglitazonu na zahamowanie wzrostu komórek raka gruczołu sutka u myszy [37]. Spowodowane było to najprawdopodobniej inhibicją ekspresji prozapalnego białka Gpr132 w makrofagach związanych z guzem nowotworowym.

W badaniu przeprowadzonym przez Chin-Hsiao wykazano, że rosiglitazon stosowany długoterminowo u pacjentek w Tajwanie z cukrzycą typu II

obniżał ryzyko zachorowania na nowotwór gruczołu sutkowego [38]. Ryzyko to było jeszcze mniejsze u pacjentek zażywających jednocześnie metforminę.

Tiazolidynodiony mogą również hamować proces angiogenezy, który odpowiada za wzrost złośliwości oraz powstawanie przerzutów nowotworu. Związki te mogą działać w sposób bezpośredni przez hamowanie proliferacji komórek śródbłonka naczyń krwionośnych lub w sposób pośredni w wyniku zmniejszania ekspresji czynników angiogennych. Zespół badawczy Panigrahy wykazał, iż receptory PPAR γ ulegają w większym stopniu ekspresji w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych wyizolowanych z sąsiedztwa guzów nowotworowych niż w komórkach naczyń w samym guzie [39]. Gdy komórki te potraktowano rosiglitazonem, zauważono znaczne zmniejszenie ich proliferacji.

W kolejnym badaniu wykazano, że ciglitazon spowodował obniżenie stężenia czynnika wzrostu naczyniowo-śródbłonkowego (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) w raku jajnika [40].

Podsumowanie

Receptory PPAR γ są czynnikami transkrypcyjnymi należącymi do rodziny jądrowych receptorów hormonów. W wyniku ich aktywacji następuje różnicowanie preadipocytów w dojrzałe komórki tkanki tłuszczowej, zwiększa się wydzielanie adiponektyny, które odpowiadają za utrzymanie wrażliwości tkanek obwodowych na glukozę, co zapobiega insulinooporności. Do naturalnych ligandów PPAR γ należą kwasy tłuszczowe, prostaglandyny i eikozanoidy, natomiast syntetycznymi ligandami są tiazolidynodiony, takie jak pioglitazon i rosiglitazon, stosowane w doustnej terapii cukrzycy typu II. Ponadto, jak wynika z najnowszych doniesień literaturowych, aktywacja izotypu PPAR γ przyczynia się do indukcji apoptozy, hamowania angiogenezy i proliferacji komórek nowotworowych oraz promowania prawidłowego różnicowania komórkowego. Dane z badań przedklinicznych, jak również wstępne badania kliniczne prowadzone z wykorzystaniem pioglitazonu czy rosiglitazonu w leczeniu licznych typów nowotworów są bardzo obiecujące, stąd rosnące zainteresowanie projektowaniem nowych pochodnych TZD, jak i wykorzystaniem dostępnych już leków w terapii przeciwnowotworowej.

Otrzymano: 2018.02.01 · Zaakceptowano: 2018.02.14

Piśmiennictwo

1. Isseman L., Green S.: Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990, 347: 645–650.
2. Grygiel-Górniak B.: Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J.* 2014, 13: 1–10.

3. Berger J., Moller D.E.: The mechanisms of action of PPARs. *Annu. Rev. Med.* 2002, 5: 409–35.
4. Sauer S.: Ligands for the Nuclear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. *Trends in Pharmacol. Sci.* 2015, 36: 688–704.
5. Desvergne B., Wahli W.: Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* 1999, 20: 649–688.
6. Yessoufou A., Wahli W.: Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med. Wkly.* 2010, 140(13071): 1–10.
7. Dreyer C., Krey G., Keller H., Givel F., Helftenbein G., Wahli W.: Control of the peroxisome beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell.* 1992, 68: 879–887.
8. Kliewer S.A., Forman B.M., Blumberg B., Ong E.S., Borgmeyer U., Mangelsdorf D.J., Umesono 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.
9. Takada I., Yu R.T., Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G., Kliewer S.A., Evans R.M., Umesono K.: Alteration of a single amino acid in peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) generates a PPAR δ phenotype. *Mol. Endocrinol.* 2000, 14: 733–740.
10. Xu H.E., 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.
11. Barish G.D., Narkar V.A., Evans R.M.: PPAR δ : a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006, 116: 590–597.
12. Kim D.J., Akiyama T.E., Harman F.S., Burns A.M., Shan W., Ward J.M., Kennett M.J., Gonzalez F.J., Peters J.M.: Peroxisome proliferator-activated receptor beta (δ)-dependent regulation of ubiquitin C expression contributes to attenuation of skin carcinogenesis. *J. Biol. Chem.* 2004, 279: 23719–23727.
13. Michalik L., Wahli W.: Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair. *J. Clin. Invest.* 2006, 116: 598–606.
14. Auwerx J.: PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999, 42: 1033–1049.
15. Fajas L., Fruchart J.C., Auwerx, J.: PPARgamma3 mRNA: A distinct PPARgamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett.* 1998, 438: 55–60.
16. Sertznig P., Seifert M., Tilgen W., Reichrath J.: Present concepts and future outlook: function of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) for pathogenesis, progression, and therapy of cancer. *J. Cell. Physiol.* 2007, 212: 1–12.
17. 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.: Organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene. *J. Biol. Chem.* 1997, 272: 18779–18789.
18. Marx N., Bourcier T., Sukhova G.K., Libby P., Plutzky J.: PPARgamma activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-1 expression: PPARgamma as a potential mediator in vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19: 546–551.
19. Bishop-Bailey D., Hla T.: Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ prostaglandin J2. *J. Biol. Chem.* 1999, 274: 17042–17048.
20. Newby A.C., Zaltsman A.B.: Fibrous cap formation or destruction – The critical importance of vascular smooth muscle proliferation, migration, and matrix formation. *Cardiovasc. Res.* 1999, 41: 345–360.
21. Ehrmann D.A., Schneider D.J., Sobel B.E., Cavaghan M.K., Imperial J., Rosenfield R.L., Polonsky K.S.: Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibronolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82: 2108–2116.
22. Noble J., Baerlocher M.O., Silverberg J.: Management of type 2 diabetes mellitus. *Role of thiazolidinediones.* *Canadian Family Physician.* 2005, 51: 683–687.
23. Fuentes E., Guzmán-Jofre L., Moore-Carrasco R., Palomo I.: Role of PPARs in inflammatory processes associated with metabolic syndrome (Review). *Mol. Med. Rep.* 2013, 8: 1611–1616.
24. Feige J.N., Gelman L., Michalik L., Desvergne B., Wahli W.: From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog. Lipid Res.* 2006, 45: 120–159.
25. Garry E.M., Buse J.B., Lund J.L., Pate V., Stürmer T.: Comparative safety of pioglitazone versus clinically meaningful treatment alternatives concerning the risk of bladder cancer in older US adults with type 2 diabetes, 2018, 20: 129–140.
26. Gallagher A.M., Smeeth L., Seabroke S., Leufkens H.G.M., van Staa T.P.: Risk of death and cardiovascular outcomes with thiazolidinediones: a study with the general practice research database and secondary care data. *PLOS ONE* 2011, 6: 1–12.
27. Tontonoz P., Spiegelman B.M.: Fat and Beyond: The Diverse Biology of PPAR γ . *Annu. Rev. Biochem.* 2008, 77: 289–312.
28. Tontonoz P., Singer S., Forman B.M., Sarraf P., Fletcher J.A., Fletcher C.D., Brun R.P., Mueller E., Altiock S., Oppenheim H., Evans R.M., Spiegelman B. M.: Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ and the retinoid X receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997, 94: 237–241.
29. Guan Y.F., Zhang Y.H., Breyer R.M., Davis L., Breyer M.D.: Expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in human transitional bladder cancer and its role in inducing cell death. *Neoplasia* 1999, 1: 330–339.
30. Kubota T., Koshizuka K., Williamson E.A., Asou H., Said J.W., Holden S., Miyoshi I., Koeffler H.P.: Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1998, 58: 3344–3352.
31. Mueller E., Sarraf P., Tontonoz P., Evans R.M., Martin K.J., Zhang M., Fletcher C., Singer S., Spiegelman B.M.: Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR γ . *Mol. Cell.* 1998, 1: 465–470.
32. Keshamouni V.G., Reddy R.C., Arenberg D.A., Joel B., Thannickal V.J., Kalemkerian G.P., Standiford T.J.: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation inhibits tumor progression in non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 2004, 23: 100–108.
33. Konopleva M., Elstner E., McQueen T.J., Tsao T., Sudarikov A., Hu W., Schober W.D., Wang R.Y., Chism D., Kornblau S.M., Younes A., Collins S.J., Koeffler H.P., Andreeff M.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ and retinoid X receptor ligands are potent inducers of differentiation and apoptosis in leukemias. *Mol. Cancer Ther.* 2004, 3: 1249–1262.
34. Hojka A., Rapak A.: Receptory aktywowane proliferatorami peroksyomów (PPAR). Właściwości antyproliferacyjne. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2011, 65: 404–413.
35. Altiock S., Xu M., Spiegelman B.M.: PPAR γ induces cell cycle withdrawal: inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down-regulation of PP2A. *Genes Dev.* 1997, 11: 1987–1998.
36. Okabe S., Tauchi T., Tanaka Y., Ohyashiki K.: Targeting peroxisome proliferator-activated receptors: a novel strategy for Philadelphia chromosome-positive leukemia cells. *Leuk. Lymphoma.* 2017, 58: 2762–2764.
37. Cheng W.Y., Huynh H., Chen P., Peña-Llopis S., Wan Y.: Macrophage PPAR γ inhibits Gpr132 to mediate the antitumor effects of rosiglitazone. *Elife.* 2016, 3: 1–5.
38. Chin-Hsiao T.: Rosiglitazone reduces breast cancer risk in Taiwanese female patients with type 2 diabetes mellitus. *Oncotarget* 2017, 8: 3042–3048.
39. Panigrahy D., Singer S., Shen L.Q., Butterfield C.E., Freedman D.A., Chen E.J., Moses M.A., Kilroy S., Duensing S., Fletcher C., Fletcher J.A., Hlatky L., Hahnfeldt P., Folkman J., Kaipainen A.: PPARgamma ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 2002, 110: 923–932.
40. Xin B., Yokoyama Y., Shigeto T., Futagami M., Mizunuma H.: Inhibitory effect of meloxicam, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, and ciglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, on the growth of human ovarian cancers. *Cancer* 2007, 110: 791–800.