

.....
**Από τη βασική έρευνα
στην κλινική πράξη**
Ένας μακρύς και δύσβατος δρόμος
.....

Η ραγδαία επιστημονική εξέλιξη και ευρεία εφαρμογή της βασικής έρευνας τα τελευταία χρόνια, με την επιστράτευση πειραματικών μοντέλων, έχει βοηθήσει ουσιαστικά στην κατανόηση της παθογένειας διαφόρων νοσημάτων, που αποτελεί άλλωστε και απαραίτητη προϋπόθεση για εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Πολλά όμως ερευνητικά δεδομένα (π.χ. παρουσία χλαμυδίων σε αθηρωμάτωση), αν και συνιστούν «ελκυστικούς στόχους», δεν τεκμηριώνουν και την αιτιολογική τους συσχέτιση με νόσο, οδηγώντας συχνά σε εφαρμογή θεραπειών όχι ιδιαίτερα ρεαλιστικών στην κλινική πράξη. Η μετανάλυση, τέλος, δεδομένων, συχνά αντικρουόμενων, οδηγεί σε σύγχυση και όχι σε εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Είναι, εξάλλου, γνωστό ότι και το πλέον καλοσχεδιασμένο «σενάριο» σε πειραματικό επίπεδο δεν μπορεί να αποδώσει την *in vitro* αποτελεσματικότητα (“efficacy”) σε *in vivo* δραστηριότητα (“effectiveness”), καθόσον η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας του ανθρώπινου οργανισμού δεν είναι εφικτό να αναπαραχθεί στα χρησιμοποιούμενα μοντέλα.

Με αφορμή πρόσφατη ανασκόπηση του περιοδικού, που αναφέρεται σε πιθανή συσχέτιση ενεργοποίησης ομάδας πυρηνικών υποδοχέων (PPARs) με καρκινογένεση, γίνεται μια βραχεία αναφορά στα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με μια πλειοτρόπο δράση των υποδοχέων αυτών και τη δυνητική εφαρμογή τους στην κλινική πράξη για θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται συχνή αναφορά, στη βιβλιογραφία, στο ρόλο που διαδραματίζει μεγάλη

ομάδα πυρηνικών υποδοχέων, στεροειδών, ρετινοειδών και θυρεοειδικών ορμονών (Peroxisome Proliferator Activated Receptors, PPARs) στην παθογένεια διαφόρων νοσημάτων. Αν και οι πυρηνικοί αυτοί υποδοχείς είναι καλά χαρακτηρισμένοι σήμερα, ο τρόπος λειτουργίας τους, που φαίνεται να παρουσιάζεται πολύπλοκος, δεν είναι σαφώς διευκρινισμένος. Για το σκοπό αυτό, μεγάλος αριθμός πειραματικών μελετών έχει επιστρατευτεί για την ερμηνεία του ρόλου τους και τη σημασία τους σε κλινικό επίπεδο. Έχει διαπιστωθεί ύπαρξη τριών τύπων PPARs (PPARα, PPARδ ή β ή NUC-1 ή FAAR και PPARγ), με διαφορετική ιστική κατανομή του καθενός. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στο λιπώδη ιστό, στο παχύ έντερο και στα κύτταρα του αιμοποιητικού εκφράζονται τα υψηλότερα επίπεδα PPARγ. Μια πληθώρα διατροφικών και φαρμακευτικών ουσιών (Peroxisome Proliferators, PPs) οδηγούν σε ενεργοποίηση αυτών, κατόπιν σύνδεσης, με αποτέλεσμα την έκφραση μεγάλου φάσματος γονιδίων, που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση σημαντικών βιολογικών λειτουργιών. Διακρίνονται δε σε φυσικούς και χημικούς αγωνιστές (agonists). Στους φυσικούς αγωνιστές υπάγονται τα λιπαρά οξέα και προϊόντα μεταβολισμού αυτών, καθώς και η προσταγλανδίνη J₂, ενώ στους χημικούς διεγέρτες συγκαταλέγονται νεότεροι αντιδιαβητικοί παράγοντες (θειαζολιδινεδιόνες) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs). Η ενεργοποίηση των PPARs οδηγεί, στη συνέχεια, σε σύνδεση με αναγκαίο «συνεργό» (ετεροδιμερές), τον RXR (υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος), καθώς και με άλλους «μεταγραφικούς παράγοντες», για την τελική έκφραση των γονιδίων-στόχων. Πρόκειται, επομένως, για έναν πολύπλοκο μηχανισμό, ο οποίος σε κυτταρικό επίπεδο έχει γίνει κατανοητός μόνο μερικώς.

Καλά τεκμηριωμένη και γνωστή είναι από ετών η συσχέτιση των υποδοχέων αυτών, και ιδιαίτερα του PPARγ, με τη διαφοροποίηση του λιπώδους ιστού, την αποθήκευσή του, καθώς και με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη ρύθμιση της μάζας σώματος (PPARγ

υπόθεση).^{1,2} Σε αυτή την υπόθεση στηρίχθηκε και η προσπάθεια ερμηνείας του πρόσφατα περιγραφέντος συνδρόμου της «λιποδυστροφίας» σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, που χαρακτηρίζεται από ανακατανομή λίπους, υπερλιπιδαιμία και αντοχή στην ινσουλίνη ή εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε προδιατεθειμένα άτομα. Μείωση παραγωγής 9-cis-ρετινοϊκού οξέος λόγω δέσμευσης δύο βασικών πρωτεϊνών, που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων, από ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων (αναστολέων πρωτεάσης), σύνδεση που επισυμβαίνει λόγω ομολογίας των πρωτεϊνών αυτών με την πρωτεάση του HIV, οδηγεί σε μειωμένη διέγερση PPAR γ /RXR, με αποτέλεσμα την εκδήλωση του προαναφερθέντος συνδρόμου.³

Την τελευταία διετία, όμως, δημοσιεύθηκε σειρά ερευνητικών μελετών, που αφορούν κυρίως *in vitro* μελέτες σε διάφορες κυτταρικές σειρές και πειραματικά μοντέλα ζώων, οι οποίες ενισχύουν την άποψη για μια πιο πλειοτρόπο δράση των υποδοχέων αυτών, πέραν της γνωστής συμμετοχής τους στην προαναφερθείσα ομοιοστάση της γλυκόζης και των λιπιδίων. Σύμφωνα με αυτές, οι PPARs εμπλέκονται σε μοριακό επίπεδο σε ευρύ φάσμα παθολογικών λειτουργιών, όπως διαφοροποίηση μακροφάγων και φλεγμονώδη αντίδραση, αθηρωμάτωση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και απόπτωση έως και καρκινογένεση, αποτελώντας ελκυστικούς στόχους για νέες μελλοντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Πλήθος ουσιών, διατροφικών ή φαρμακευτικών, έχουν χρησιμοποιηθεί στην ερευνητική προσπάθεια για τεκμηρίωση των προαναφερθέντων.

Η εμπλοκή σε φλεγμονώδη διεργασία πρωτοεπισημάνθηκε με την αναφορά για ανταγωνιστική δράση μεταξύ προφλεγμονώδους κυτταροκίνης TNF- α και άλλων κυτταροκινών αφενός και PPAR γ αφετέρου.⁴ Η συσχέτιση μεταξύ PPAR γ και φλεγμονώδους αντίδρασης ενισχύεται επίσης από παρατηρήσεις ότι αγωνιστές PPAR γ φαίνεται να αναστέλλουν τη δράση των μακροφάγων και να περιορίζουν την παραγωγή κυτταροκινών. Αδυναμία των ανωτέρω μελετών αποτελεί το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις των αγωνιστών, που απαιτούνται για τη μείωση της παραγωγής κυτταροκινών, είναι πολύ υψηλότερες των αντίστοιχων για ενεργοποίηση του PPAR γ , οδηγώντας στην υπόθεση ότι και άλλοι παράγοντες συντελούν στην όλη διαδικασία της αντίδρασης. Επίσης, φυσικοί διεγέρτες του PPAR γ , όπως η προσταγλανδίνη 15-deoxy-PGJ₂, συγκαταλέγονται και στα προϊόντα της μεταβολικής οδού της κυκλοοξυγενάσης (COX), η αναστολή της οποίας αποτελεί το συνήθη τρόπο δράσης των NSAIDs.

Αυξημένη έκφραση των PPAR γ έχει επίσης διαπιστωθεί και στα αφρώδη κύτταρα, που αποτελούν την πρώιμη ιστολογική έκφραση της αθηρωμάτωσης.⁵

Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αγωνιστή πυρηνικού υποδοχέα (ειδικά PPAR γ), που σε κυτταρικό επίπεδο περιγράφεται να διαδραματίζει έναν πολυσύνθετο ρόλο, είναι η τρογλιταζόνη, νεότερο αντιδιαβητικό φάρμακο, υπαγόμενο στην ομάδα των θειαζολιδινεδιονών. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, φαίνεται να έχει ανταγωνιστική δράση με τον TNF- α , κυτταροκίνη που πιθανόν εμπλέκεται στην ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα άτομα με τύπου II σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και στην αναστολή οξειδωσης της LDL σε νέους υγείς εθελοντές και παχύσαρκους.⁶ (Η οξειδωμένη LDL φαίνεται να σχετίζεται με αθηρογένεση). Επιπρόσθετα, η συμμετοχή σε ογκογένεση έχει επίσης περιγραφεί, όπως θα αναφερθεί κατωτέρω.

Τέλος, η διαπίστωση ότι η διέγερση των PPARs φαίνεται να αναστέλλει την ανάπτυξη και να ρυθμίζει τη διαφοροποίηση κυτταρικών σειρών έως την τελική τους φάση, την απόπτωση, οδήγησε στην υπόθεση ότι διάφοροι διεγέρτες των πυρηνικών αυτών υποδοχέων θα μπορούσαν να αποτελέσουν νέα θεραπευτική προσέγγιση για διάφορα είδη νεοπλασιών, υπόθεση που ενισχύθηκε από σειρά *in vitro* μελετών σε κυτταρικές σειρές και *in vivo* σε πειραματόζωα, σύμφωνα με τις οποίες η αυξημένη έκφραση πυρηνικών υποδοχέων σε διάφορους ιστούς έχει αντινεοπλασματική δράση. Ενδεικτικά αναφέρονται τα δεδομένα ορισμένων τέτοιων μελετών: έκφραση γονιδίου (*Drg-1*) μέσω διέγερσης PPAR γ (με χρησιμοποίηση τρογλιταζόνης) και RXR φαίνεται να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό κυττάρων μεταστατικής νεοπλασίας εντέρου *in vitro* και την εξέλιξη ηπατικών μεταστατικών εστιών σε πειραματικά μοντέλα ποντικών *in vivo*.⁷ Σε άλλη πειραματική μελέτη περιγράφεται καταστολή ογκογένεσης σε νεοπλασία ορθοσιγμοειδούς μέσω διέγερσης PPAR δ με την επίδραση NSAIDs,⁸ ενώ ενεργοποίηση PPAR γ (με χορήγηση τρογλιταζόνης) εμποδίζει *in vitro* την ανάπτυξη κυτταρικής σειράς (MKN-45 κύτταρα) που ανευρίσκεται σε νεοπλασίες γαστρικού βλεννογόνου σε άνθρωπο, μέσω αναστολής της c-Met τυροσίνης-κινάσης.⁹ Επίσης, μετρίου βαθμού αναστολή ανάπτυξης κυτταρικής σειράς μυελοειδούς λευχαιμίας έχει διαπιστωθεί *in vitro* μέσω διέγερσης PPAR γ με σύγχρονη χορήγηση τρογλιταζόνης και ρετινοειδών.¹⁰ Σε πειραματικά μοντέλα θηλαστικών έχει διαπιστωθεί αναστολή

καρκινογένεσης (με χορήγηση νιτροζομεθυλουρίας ως καρκινογόνου) μέσω διέγερσης PPAR γ με τη διατροφική ουσία GW7845. (Η μελέτη αυτή αποτελεί και την πρώτη αναφορά για χρησιμοποίηση διεγέρτη πυρηνικών υποδοχέων με στόχο την αναστολή ανάπτυξης νεοπλασίας μαστού σε πειραματόζωα).¹¹ Ως επιβεβαίωση της προαναφερθείσας μελέτης περιγράφεται αναστολή πολλαπλασιασμού κυτταρικών σειρών σε νεοπλασίες μαστού (της κυτταρικής σειράς MDA-MB-231 με αρνητικούς υποδοχείς σε οιστρογόνα, καθώς και της MCF-7 κυτταρικής σειράς με θετικούς υποδοχείς σε οιστρογόνα), μέσω ενεργοποίησης PPAR γ με χορήγηση προσταγλανδινών (15-deoxy-Delta 12,14J₂ ή 15dPGJ₂) ή τρογλιταζόνης.¹² Η αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού φαίνεται να επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση του μηχανισμού του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου και απόπτωσης. Όμως, στον αντίποδα των προαναφερθέντων βρίσκονται οι διαπιστώσεις άλλων ερευνητών. Δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες αναφέρουν ότι η ενεργοποίηση των PPAR γ s μπορεί να προάγει την ανάπτυξη νεοπλασιών του εντέρου σε πειραματικό μοντέλο (C57BL/6J-APC^{MIN}/+mice),^{13,14} ανάλογο με κλινικό μοντέλο οικογενούς αδενωματοώδους πολυποδίασης. Επιπλέον, αναφέρεται ισχυρή συσχέτιση μεταξύ λήψης λιπαρών οξέων ζωικής προέλευσης και νεοπλασιών του εντέρου, ενισχύοντας τη θεωρία ότι οι PPAR γ s θα μπορούσαν να αποτελούν συνδετικό κρίκο μεταξύ δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε ζωικά λίπη και νόσου. Επίσης, σύμφωνα με άλλη *in vitro* μελέτη, ενεργοποίηση PPAR γ σε ωκύτταρα τρωκτικών (τα κύτταρα αυτά έχουν στενή συσχέτιση με τα αρχέγονα ηπατοκύτταρα και έχει διαπιστωθεί ο ρόλος τους σε ογκογένεση ηπατικού ιστού σε διάφορα πειραματικά μοντέλα) επάγει τη δημιουργία μεταπλασίας «ηπατοκυττάρων», που χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση του ογκογόνου δείκτη α -fetoprotein.¹⁵ Ογκογένεση έχει προκληθεί στο ήπαρ πειραματικών μοντέλων μέσω διέγερσης PPAR α s, που συνοδεύεται από διαταραχές έκφρασης γονιδίων υπεύθυνων για παραγωγή ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης (α ₁-αντιθρυψίνη, σερουλοπλασμίνη, απτοσφαιρίνη, β -ινωδογόνο).¹⁶ Τέλος, σε ανθρώπινα λειομύματα έχουν ανευρεθεί υψηλά επίπεδα PPAR γ , RXR και all-trans ρετινοϊκού οξέος (3–5 φορές πολλαπλάσια αυτών σε φυσιολογικό μυομήτριο). Συγχορήγηση τρογλιταζόνης, οιστραδιόλης και all-trans ρετινοϊκού οξέος σε ινδικά χοιρίδια έχει οδηγήσει σε δημιουργία των πλέον ευμεγέθων λειομυμάτων σε πειραματικό επίπεδο, συνιστώντας τη βάση για μια νέα θεραπευτική αντιμετώπιση

λειομυμάτων σε γυναίκες συνδυάζοντας ανταγωνιστές PPAR γ και RXR με παράλληλη συγχορήγηση εκλεκτικών υποδοχέων οιστρογόνων.

Πέραν όμως των αντικρουόμενων αναφορών σε πειραματικό επίπεδο, η περαιτέρω εφαρμογή των δεδομένων αυτών στην κλινική πράξη δεν φαίνεται να οδηγεί σε ανάλογα αποτελέσματα. Τα ρετινοειδή αποτελούν ομάδα φυσικών και συνθετικών αναλόγων της βιταμίνης A, οι υποδοχείς των οποίων ανήκουν, όπως προαναφέρθηκε, στην υπερικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων. Δρουν με σύνδεση και ενεργοποίηση όλων των γνωστών υπότυπων υποδοχέων ρετινοϊκού, ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων που ελέγχουν την κυτταρική διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων. Η αλιτρετοΐνη (9-cis-ρετινοϊκό οξύ) *in vitro* επιτυγχάνει αναστολή ανάπτυξης σαρκώματος Karosi. Με βάση αυτό το δεδομένο, σειρά πολυκεντρικών μελετών φάσης II και III βρίσκεται σε εξέλιξη για τη θεραπευτική εφαρμογή της σε περιορισμένης έκτασης δερματικές βλάβες σαρκώματος Karosi σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, υπό μορφή γέλης. Σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης της ACTG, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών χαρακτηρίζονται ως μέτρια. Επιπλέον, τα ρετινοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί, από του στόματος, για ύφεση οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας,¹⁸ σε προκαρκινωματοώδεις βλάβες (τριχωτή λευκοπλακία),¹⁹ σε νεοπλασία προστάτη, καθώς και σε διάφορους τύπους νεοπλασιών, όπου συμβατικές αντινεοπλασματικές αγωγές έχουν αποτύχει (compassionate use), χωρίς ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Βέβαια, δεν είναι ασυνήθης σε όλα τα επίπεδα έρευνας η διάσταση μεταξύ *in vitro*, *in vivo* σε πειραματικά μοντέλα ζώων και *ex vivo* σε ανθρώπους δεδομένων. Αν και όλοι οι προαναφερθέντες μεταγραφικοί παράγοντες-υποδοχείς μπορούν χωριστά ο καθένας να επάγουν *in vitro* τις διάφορες παθοφυσιολογικές λειτουργίες, *in vivo* φαίνεται να απαιτείται συνεργική δράση και να εμπλέκονται περισσότερο πολύπλοκοι μηχανισμοί και αλληλεπιδράσεις καθοριστικές για ένα τελικό αποτέλεσμα. Άλλωστε, η διαπίστωση αυξημένης έκφρασης των υποδοχέων αυτών δεν σημαίνει απαραίτητα και αιτιοπαθογενετική σχέση με την έκφραση αθηρωμάτωσης, φλεγμονής ή καρκινογένεσης. Τα αντικρουόμενα δεδομένα απαιτούν προσεκτική και διαχρονική εκτίμηση για την κατανόηση της παθογένειας νοσημάτων με βάση τα ερευνητικά δεδομένα. Οι μονοσήμαντοι συσχετισμοί δεν εκφράζουν την πολυπλοκότητα της παθογένειας σε κλινικό επίπεδο στον

άνθρωπο. Ακόμα, η γνωστή ειδικότητα των ειδών (species sensitivity) δεν επιτρέπει την αναγωγή αποτελεσμάτων πειραματικών μοντέλων ζώων στον άνθρωπο. Και ασφαλώς, αντικρουόμενες διαπιστώσεις δεν οδηγούν εξ ορισμού σε μηδενική βάση. Νεότερα ερευνητικά δεδομένα δεν έρχονται πάντα να αναιρέσουν τα προηγούμενα, αλλά να προστεθούν σε αυτά, προάγοντας την έρευνα και συνθέτοντας το "puzzle" μιας βαθύτερης, ώριμης και ρεαλιστικής γνώσης.

Ε. Σαμπατάκου

ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς» Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων

1. VIDAL-PULG AJ, CONSIDINE RV, JIMENEZ-LINAN M, WERMAN A, PORIES WJ, CARO JF ET AL. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues: effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997, 99:2416–2422
2. FAJAS L, FRUCHART JC, AUWERX J. Transcriptional control of adipogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 1998, 10:165–173
3. ΣΑΜΠΑΤΑΚΟΥ Ε, ΓΑΡΓΑΛΙΑΝΟΣ Π. Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά μακρά χορήγηση αντιρετροϊκών. Από την οξειδωτική φωσφορύλωση ως τη λιποδυστροφία. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1999, 161: 437–451
4. JIANG C, TING AT, SEED B. PPAR γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998, 391:82–86
5. RICOTE M, HUANG JT, WELCH JS, GLASS CK. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR gamma) as a regulator of monocyte/macrophage function. *J Leukoc Biol* 1999, 66:733–739
6. TONTONAZ P, NAGY L, ALVAREZ JG, THOMAZY VA, EVANS RM. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998, 93:241–252
7. GUAN RJ, FORD HL, FU Y, LI Y, SHAW LM, PARDEE AB. *Drg-1* as a differentiation-related, putative metastatic suppressor gene in human colon cancer. *Cancer Res* 2000, 60:749–755
8. HE TC, CHAN TA, VOGELSTEIN B, KINZLER KW. PPAR δ is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999, 99:335–345
9. KITAMURA S, MIYAZAKI Y, HIRAOKA S, TOYOTA M, NAGASAWA Y, KONDO S ET AL. PPAR γ inhibits the expression of c-MET in human gastric cancer cells through the suppression of Ets. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 265:453–456
10. ASOU H, VERBEEK W, WILLIAMSON E, ELSTNER E, KUBOTA T, KAMADA N ET AL. Growth inhibition of myeloid leukemia cells by troglitazone, a ligand for peroxisome proliferator activated receptor gamma, and retinoids. *Int J Oncol* 1999, 15:1027–1031
11. SUH N, WANG Y, WILLIAMS CR, RISINGSONG R, GILMER T, WILLSON TM ET AL. A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 1999, 59:5671–5673
12. CLAY CE, NAMEN AM, ATSUMI G, WILLINGHAM MC, HIGH KP, KUTE TE ET AL. Influence of J series prostaglandins on apoptosis and tumorigenesis of breast cancer cells. *Carcinogenesis* 1999, 20:1905–1911
13. LEFEBRE AM, CHEN I, DESREUMAUX P, NAJIB J, FRUCHART JC, GEBOES K ET AL. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APC^{MIN}/+ mice. *Nat Med* 1998, 4:1053–1057
14. SAEZ E, TONTONAZ P, NELSON MC, ALVAREZ JG, MING UT, BAIRD SM ET AL. Activators of the nuclear receptor PPAR γ enhance colon polyp formation. *Nat Med* 1998, 4:1058–1061
15. KAPLANSKI C, PAULEY CJ, GRIFFITHS TG, KAWABATA TT, LEDWITH BJ. Differentiation of rat oval cells after activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha43. *Cancer Res* 2000, 60:580–587
16. ANDERSON SP, GATTLEY RC, CORTON JC. Hepatic expression of acute-phase protein genes during carcinogenesis by peroxisome proliferators. *Mol Carcinog* 1999, 26:226–238
17. TSIBRIS JC, PORTER KB, JAZAYERI A, TZIMAS G, NAU H, HUANG H ET AL. Human uterine leiomyomata express higher levels of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, retinoid X receptor alpha, and all-trans retinoic acid than myometrium. *Cancer Res* 1999, 59:5737–5744
18. WARRELL RP, WANG ZY, DEGOS L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993, 329:177–189
19. LIPPMAN S, BATSAKIS J, TOTH BB, WEBER RS, LEE JJ, MARTIN JW ET AL. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 1993, 328:15–20