

**Υποδοχείς που ενεργοποιούνται
από παράγοντες που επάγουν
τον πολλαπλασιασμό
των υπεροξεισωμάτων (PPARs)
Ο ρόλος τους στη γονιδιακή ρύθμιση
και στην καρκινογένεση**

Λέξεις ευρετηρίου

Καρκίνος
Λιπαρά οξέα
Πολλαπλασιαστές υπεροξεισωμάτων
PPAR

Είναι γνωστό ότι τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από ενδογενή μεταβολισμό ή από τη διατροφή, μπορούν να δράσουν ως δευτερογενείς ρυθμιστές σε διάφορες κυτταρικές οδούς. Οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARs) ανήκουν στην κατηγορία των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών και ενεργοποιούνται από τα λιπαρά οξέα, καθώς και από ουσίες που μοιάζουν δομικά με λιπαρά οξέα, τους πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων. Η ενεργοποίηση των παραπάνω υποδοχέων (PPARs) έχει ως αποτέλεσμα τη ρύθμιση κυτταρικών λειτουργιών, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η κυτταρική διαφοροποίηση, αλλά και τη ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων γονιδίων-στόχων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να περιγράψει το βασικό ρόλο των PPARs ως μεσολαβητών στη δράση των λιπαρών οξέων, στη γονιδιακή έκφραση, την κυτταρική αύξηση, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση, έτσι όπως προκύπτει από τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα.

**ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΠΟΥ ΕΠΑΓΟΥΝ ΤΟΝ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟ
ΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΕΙΣΩΜΑΤΩΝ (PPARs)**

Οι PPARs είναι πυρηνικοί υποδοχείς στεροειδών ορμονών, σχετιζόμενοι στενά με τον υποδοχέα του

Μ. Γαζούλη,¹
Γ. Νασιούλας²

¹Department of Cell Biology,
Georgetown University Medical Center,
Washington DC, USA

²Τμήμα Μοριακής Βιοϋολογίας,
Θεραπευτήριο «Υγεία», Αθήνα

Peroxisome proliferator-activated
receptors (PPARs): Their role in gene
expression and carcinogenesis

Abstract at the end of the article

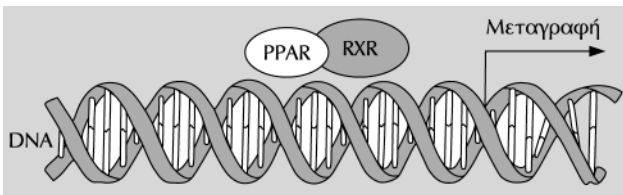
θυρεοειδούς και τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος.¹ Οι PPARs ενεργοποιούνται από χημικές ουσίες που μοιάζουν δομικά με τα λιπαρά οξέα και ονομάζονται πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων (peroxisome proliferators, PPs).² Οι PPs αποτελούν μια μεγάλη ομάδα δομικά διαφορετικών βιομηχανικών και φαρμακευτικών ουσιών με μικρές εμφανείς ομοιότητες μεταξύ τους, εκτός από την παρουσία ενός αρωματικού δακτυλίου, ενός καρβοξυλίου και μιας αλειφατικής ομάδας. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει τα ευρέως χρησιμοποιούμενα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, όπως τα bezafibrate και clofibrate, εστέρες του φθαλικού οξέος που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία ως πλαστικοποιητές, ζιζανιοκτόνα, λιπαντικά, κ.ά.³ Οι παραπάνω υποδοχείς αρχικά βρέθηκαν να ενεργοποιούνται από τους πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων και ονομάστηκαν peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). Οι PPARs ενεργοποιούνται επίσης και από ενδογενή λιπαρά οξέα.⁴ Όπως και τα άλλα μέλη των υποδοχέων των στεροειδών, οι PPARs, όταν ενεργοποιούνται από μόρια (ligand), δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες (transcription factors) και ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση προσδεδεμένοι σε συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA (peroxisome proliferator response elements, PPRE), οι οποίες βρίσκονται στον υποκινητή των ρυθμιζόμενων γονιδίων-στόχων.⁵ Παραδείγματα γονιδίων που περιέ-

χουν PPREs είναι το γονίδιο της acyl-CoA οξειδάσης (A-CO), της πρωτεΐνης πρόσδεσης των ηπατικών λιπαρών οξέων (L-FABP), του κυτοχρώματος P450, της ω-υδροξυλάσης των λιπαρών οξέων και άλλα.⁶ Εκτός από τα παραπάνω γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπών, οι PPARs ρυθμίζουν την έκφραση και διαφόρων γονιδίων που ελέγχουν αυξητικούς παράγοντες (growth regulatory genes).⁷ Τα γονίδια που κυρίως ρυθμίζονται από τα λιπαρά οξέα και τους PPs παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στην κυτταρική διαφοροποίηση και τελικά στον καρκίνο (εικ. 1).

Τρία διακριτά PPAR κλωνοποιήθηκαν αρχικά από το Xenopus.⁸ Πρόσφατα, οι υποδοχείς αυτοί ονομάστηκαν PPARα, PPARβ (επίσης χαρακτηρίζεται και ως PPARδ ή NUC1) και PPARγ. Οι διάφοροι τύποι PPARs ενεργοποιούνται από διαφορετικές χημικές ουσίες και η έκφρασή τους ποικίλλει στους διάφορους ιστούς. Ο PPARα υποδοχέας εκφράζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα, στα μυοκαρδιακά κύτταρα, στα εντερικά κύτταρα, καθώς και σε κύτταρα των νεφρών. Ο PPARβ εκφράζεται σε όλους σχεδόν τους ιστούς και σε υψηλότερα επίπεδα απ' ό,τι οι τύποι PPARα και PPARγ. Ο PPARγ κυριαρχεί στο λιπώδη ιστό και στο ανοσιακό σύστημα, όπου συναντάται με δύο διακριτές μορφές, τη γ₁ και τη γ₂, οι οποίες προκύπτουν από διαφορετικά σημεία έναρξης της μεταγραφής και διαφορετική γονιδιακή ωρίμανση (splicing).⁹ Η διαφορετική κατανομή των παραπάνω υποδοχέων στους διάφορους ιστούς υποδεικνύει και διαφορετικό βιολογικό ρόλο. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι ο PPARα εκφράζεται στο ήπαρ, όπου παίζει ρόλο στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ ο PPARγ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λιπογένεση και στην ανοσοαπάντηση. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο των PPARs στην κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση.

ΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΕΙΣΩΜΑΤΩΝ ΩΣ «ΜΟΝΤΕΛΟ» ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Όπως προαναφέρθηκε, πολλοί πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων (PPs) και διάφορα λιπαρά οξέα



Εικόνα 1. Βασικός μηχανισμός δράσης των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARs).

ενεργοποιούν τους PPARs. Τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα καθώς και άλλοι PPs μοιάζουν δομικά με τα ενδογενή λιπαρά οξέα και τους μεταβολίτες τους.

Έως πρόσφατα, υπήρχαν αρκετές διαφωνίες σχετικά με το αν οι PPs και τα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν τους PPARs μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης. Ωστόσο, οι περισσότερες ουσίες που ενεργοποιούν τους υποδοχείς έχει δείχθει ότι προσδένονται στους PPARs με μεγάλη συγγένεια. Για παράδειγμα, αρκετά μονο- και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα προσδένονται άμεσα στον PPARα και στον PPARγ σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις.¹⁰ Το εικοσανοειδ-8(S)-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ είναι μόριο με μεγάλη συγγένεια για τον PPARα, ενώ η 15-δεοξυ-Δ12.14 προσταγλανδίνη J₂ προσδένεται ειδικά στον PPARγ.¹⁰ Επίσης, ο χημειοτακτικός παράγοντας λευκοτριένιο B₄ και το υπολιπιδαιμικό φάρμακο Wy-14.643 είναι μόρια με υψηλή συγγένεια για τους PPARs.¹¹

Συνεπώς, τα λιπαρά οξέα και οι PPs μοιράζονται την ικανότητα να προσδένονται και να ενεργοποιούν τους διάφορους τύπους PPARs.

ΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΕΙΣΩΜΑΤΩΝ ΩΣ ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Οι πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων ως ηπατικά μιτογόνα

Η επικρατούσα θεωρία σήμερα υποστηρίζει ότι οι PPs, τα λιπαρά οξέα και πιθανόν και άλλες καρκινογόνες ουσίες προκαλούν καρκίνο μέσω αλλαγών στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι οι PPs προκαλούν επαγωγή των γονιδίων *c-myc*, *c-H-ras*, *fos*, *jun* και *erg-1*.^{7,12} Συγκρινόμενο με άλλους αυξητικούς ρυθμιστές, το προφίλ των γονιδίων που επάγονται από τους PPs μοιάζει περισσότερο με αυτό των γονιδίων που επάγονται από το αραχιδονικό και το εικοσατετραενοϊκό οξύ. Η επαγωγή της έκφρασης γονιδίων που ρυθμίζουν την αύξηση μέσω λιπαρών οξέων ή PPs γίνεται πριν τα κύτταρα εισέλθουν στη φάση S του κυτταρικού κύκλου.¹³ Τα πιο πειστικά δεδομένα αναφορικά με τη σχέση των PPARs, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της καρκινογένεσης προέρχονται από τη χρήση μοντέλων πειραματοζώων χωρίς PPARα (PPARα-null).¹⁴ Αξιοπρόσεκτο είναι ότι τα πειραματόζωα που δεν εκφράζουν τον υποδοχέα PPARα, όταν λαμβάνουν PPs δεν εμφανίζουν τυπική πλειοτροπική απάντηση, όπως ηπατομεγαλία, πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων και ενεργοποίηση της μεταγραφής

γονιδίων-στόχων.¹⁴ Όμως, τα πειραματόζωα αυτά παρουσιάζουν ανώμαλη λιπιδική ομοιοστάση, συμπεριλαμβανομένου και του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων.^{15,16} Σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα πειραματόζωα χωρίς PPARα (PPARα-null), που τρέφονταν με τον πολλαπλασιαστή των υπεροξεισωμάτων Wy-14.643, δεν παρουσίασαν αύξηση του πολλαπλασιασμού των ηπατικών κυττάρων, σε αντίθεση με τα κανονικά πειραματόζωα.¹⁶ Μετά από κατανάλωση Wy-14.643 για 11 μήνες, όλα τα κανονικά πειραματόζωα είχαν αναπτύξει πολλαπλά ηπατικά νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων αδενωμάτων και καρκινωμάτων, ενώ τα PPARα-null πειραματόζωα αναπτύσσονταν κανονικά. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι η δράση των PPs, όπως το Wy-14.643, στην ηπατοκαρκινογένεση εξαρτάται κυρίως από τον υποδοχέα PPARα.¹⁷

PPARs και απόπτωση

Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι οι PPs μειώνουν το ρυθμό του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου προκαλώντας αλλαγές στην ισορροπία μίτωσης/απόπτωσης, η οποία είναι σημαντική στην καρκινογένεση.^{18,19} Πρόσφατα, από τους Roberts et al²⁰ αναφέρθηκε ότι ο υποδοχέας PPARα παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστολή του κυτταρικού θανάτου από τους PPs.

PPARs ως κύριοι ρυθμιστές της διαφοροποίησης

Οι PPARs εμπλέκονται στη διαφοροποίηση διαφόρων κυτταρικών τύπων. Το ευρύ φάσμα κυττάρων, των οποίων η διαφοροποίηση επάγεται από τους PPs, τα λιπαρά οξέα, τις θειαζολιδινεδιόνες και άλλα μόρια με συγγένεια για τους PPARs, δείχνει ότι αυτές οι ουσίες μπορούν να χαρακτηριστούν ως «κύριοι ρυθμιστές» της διαφοροποίησης. Οι PPARs επάγουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, των ολιγοδενδριτών, των μυοβλαστών και των μονοκυττάρων/μακροφάγων.²¹⁻²⁴ Ο ρόλος του PPARγ στη διαφοροποίηση είναι επαρκώς μελετημένος και πολλές εργασίες αναφέρουν τον PPARγ ως κύριο ρυθμιστή της διαφοροποίησης. Έκφραση και ενεργοποίηση του PPARγ έχει ως αποτέλεσμα φαινοτυπικές αλλαγές στους ινοβλάστες. Επίσης, ενεργοποίηση του PPARγ από μόρια με μεγάλη συγγένεια για τον υποδοχέα αρκεί για να προκαλέσει αναστολή της αύξησης των ινοβλαστών, διαδικασία-κλειδί για την προαγωγή της διαφοροποίησης ενός κυττάρου.²⁵

Μπορεί η εξαρτώμενη από τους PPARs διαφοροποίηση να έχει αντικαρκινογόνο δράση;

Παρόλη την εμπλοκή των PPs στην κυτταρική διαφοροποίηση, ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός PPs,

λιπαρών οξέων και άλλων μορίων με συγγένεια για τους PPARs έχουν αντικαρκινογόνο δράση σε διάφορους ιστούς εκτός του ήπατος. Για παράδειγμα, το αρωματικό λιπαρό οξύ της φαινυλοακετόνης και τα ανάλογά του έδειξαν κυτταροστατική δράση σε όγκους, σε διάφορα πειραματικά μοντέλα.²⁶ Η σχετική ικανότητα διαφόρων φαρμάκων να ενεργοποιούν τον ανθρώπινο υποδοχέα PPARα σχετίζεται με την εξαρτώμενη από φάρμακα κυτταροστατική δράση στον ανθρώπινο καρκίνο του προστάτη, καθώς και σε κυτταρικές σειρές από μελάνωμα και γλοιοβλάστωμα. Επίσης, διαιτητικά λιπαρά οξέα με αντικαρκινική δράση στο δέρμα, το μαστό, το παχύ έντερο και το στομάχι, όταν συνδέονται με λινολεϊκό οξύ, είναι ισχυροί ενεργοποιητές του PPARα.²⁷ Πολλά λιπαρά οξέα που ενεργοποιούν τους PPARs έχει δειχθεί ότι εμφανίζουν αντικαρκινογόνο δράση ή δρουν πριν από τη διαφοροποίηση σε διάφορα κυτταρικά πρότυπα ή μοντέλα πειραματοζώων. Η προσοχή έχει εστιαστεί στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το δεκαεξαενοϊκό (DHA) και το εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA), καθώς και στα διαιτητικά λίπη, όπως το CLA και το λιποϊκό οξύ. Μερικά λιπαρά οξέα με αντικαρκινικές ιδιότητες παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Ωστόσο, η άμεση σύνδεση της αντικαρκινικής δράσης των χημικών ουσιών, όπως τα CLA, DHA και EPA, με την ενεργοποίηση των PPARs απαιτεί περισσότερη μελέτη. Παρόλα αυτά, η ανωτέρω συσχέτιση μπορεί να βοηθήσει στην ερμηνεία της εξαρτώμενης από την ισομέρεια, τον ιστό και το φύλο αναστολής της ανάπτυξης των όγκων, που έχει παρατηρηθεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι PPARs είναι υποδοχείς στεροειδών ορμονών, οι οποίοι ενεργοποιούνται από λιπαρά οξέα, μεταβολίτες

Πίνακας 1. Λιπαρά οξέα με αντικαρκινική δράση, που δρουν και ως ενεργοποιητές των PPARs.²⁹

Λιπαρά οξέα	Κυτταρικοί τύποι και ιστοί όπου παρατηρήθηκε αντικαρκινική δράση
CLA	Μαστός, παχύ έντερο, δέρμα, στομάχι
DHA	Επιθήλιο του μαστού, παχύ έντερο
EPA	Επιθήλιο του μαστού, παχύ έντερο, δέρμα, μαστός, πνεύμονας, προστάτης
Ολεϊκό οξύ	Επιθήλιο του μαστού
Λινολεϊκό οξύ	Επιθήλιο του μαστού, δέρμα, μαστός, πνεύμονας, προστάτης
Στεαρικό οξύ	Δέρμα
Αραχιδονικό οξύ	Δέρμα, μαστός, πνεύμονας, προστάτης
Ιχθυέλαιο	Παχύ έντερο
Σισαμέλαιο	Παχύ έντερο
Λιποϊκό οξύ	Λευχαιμία, διάφοροι ιστοί

των λιπαρών οξέων και εξωγενείς ουσίες, όπως οι πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων (PPs). Οι PPs αποτελούν ένα σημαντικό μέσο για τη μελέτη των μηχανισμών ρύθμισης των γονιδίων από τα λιπαρά οξέα, γιατί είναι οι πλέον ισχυροί ενεργοποιητές των PPARs.²⁸ Όπως και τα άλλα μέλη αυτής της κατηγορίας των μεταγραφικών παραγόντων, οι PPARs επηρεάζουν το φαινότυπο κυτάρων-στόχων, ρυθμίζοντας αυξητικούς παράγοντες και άλλα γονίδια. Επίσης, οι PPARs εμπλέκονται στην ηπατοκαρκινογένεση, αλλά είναι και οι κύριοι ρυθμιστές της διαφοροποίησης σε ιστούς εκτός του

ήπατος. Ωστόσο, τα αποτελέσματα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή στη διαφοροποίηση εξαρτώνται από τον τύπο του υποδοχέα (PPARα, β, γ). Τα λιπαρά οξέα, όπως τα CLA, DHA και EPA, έχουν αντικαρκινική δράση σε ιστούς εκτός του ήπατος και είναι ενεργοποιητές των PPARs. Τα δεδομένα από την ενεργοποίηση των PPARs και την εμπλοκή τους στη διαφοροποίηση μπορεί να εξηγήσουν εν μέρει την ευεργετική δράση που έχουν μερικά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στην υγεία και να δώσουν τη δυνατότητα για μελλοντική χρησιμοποίησή τους στη θεραπεία του καρκίνου.

ABSTRACT

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Their role in gene expression and carcinogenesis

M. GAZOULI,¹ G. NASIOULAS²

¹Department of Cell Biology, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA

²Department of Molecular Biology, "Hygeia" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(2):152–156

It is known that fatty acids derived from endogenous metabolism or nutrition can act as second messengers and regulators of cell signaling pathways. The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) belong to the steroid hormone superfamily. The PPARs are activated by fatty acids and fatty acid-like chemicals called peroxisome proliferators (PPs). The activation of the PPARs affects several cell functions such as cell proliferation and differentiation, and modulates the expression of different target-genes. This is a review of the current literature regarding the potential role of PPARs in mediating the effects of fatty acids on gene expression, cell growth, differentiation and apoptosis.

Key words: Cancer, Fatty acids, Peroxisome proliferators, PPAR

Βιβλιογραφία

1. WAHLI W, BRAISSANT O, DESVERGNE B. Peroxisome proliferator-activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more. *Chem Biol* 1995, 2:261–266
2. ISSEMANN I, GREEN S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990, 347:645–650
3. REDDY JK, LALWANI ND. Carcinogenesis by hepatic peroxisome proliferators: evaluation of the risk of hypolipidemic drugs and industrial plasticizers to man. *Crit Rev Toxicol* 1983, 12:1–58
4. LATRUFFE N, VAMECQ J. Peroxisome proliferators and peroxisome activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. *Biochimie* 1997, 79:81–94
5. TUGWOOD JD, ISSEMANN I, ADERSON RG, BUNDELL KR, McPHEAT WL, GREEN S. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J* 1992, 11:433–439
6. BELLURY 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
7. LEDWITH BJ, MANAM S, TROILO P, JOSLYN DJ, GALLOWAY SM, NICHOLS WW. Activation of immediate-early gene expression by peroxisome proliferators *in vitro*. *Mol Carcinog* 1993, 8:20–27
8. 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
9. FAJAS L, AUBOEUF D, RASE E, SCHOONJANS K, LEFEBVRE AM, SALADIN R ET AL. The organization, promoter analysis and expression of the human PPAR gamma gene. *J Biol Chem* 1997, 272:18779–18789
10. KIEWER SA, SUNDETH SS, JONES SA, BROWN PJ, WISELY GB, KOBLE CS ET AL. Fatty acids eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:4318–4323

11. BROWN PJ, SMITH-OLIVER TA, CHARIFSON PS, TOMKINSON NC, FIVUSH AM, STERNBACH LE ET AL. Identification of peroxisome proliferator-activated receptor ligands from a biased chemical library. *Chem Biol* 1997, 4:909–918
12. CHERKAOUI MALKI M, LONE YC, CORRAL-DEBRINSKI M, LATRUFFE N. Differential proto-oncogene mRNA induction from rats treated with peroxisome proliferators. *Biochem Biophys Res Commun* 1990, 173:855–861
13. LEDWITH BJ, JOHNSON TE, WAGNER LK, PAULEY CJ, MANAM S, GALLOWAY SM ET AL. Growth regulation by peroxisome proliferators: opposing activities in early and late G1. *Cancer Res* 1996, 56:3257–3264
14. LEE S, PINEAU T, DRAGO J, LEE EJ, OWENS JW, KROETZ DL ET AL. Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cell Biol* 1995, 15:3012–3022
15. AOUAMA T, PEYERS JM, IRITANI N, NAKAJIMA T, FURIHATA K, HASHIMOTO T ET AL. Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α). *J Biol Chem* 1998, 273:5678–5684
16. PETERS JM, HENNUYER N, STAELS B, FRUCHART JC, FIEVET C, GONZALEZ FJ ET AL. Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J Biol Chem* 1997, 272:27307–27312
17. PETERS JM, CATTLEY RC, GONZALEZ FJ. Role of PPAR α in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. *Carcinogenesis* 1997, 18:2029–2033
18. BAYLY AC, ROBERTS RA, DIVE C. Suppression of liver cell apoptosis *in vitro* by the non-genotoxic hepatocarcinogen and peroxisome proliferator mafenopin. *J Cell Biol* 1994, 125:197–203
19. ROBERTS RA, NEBERT DW, HICHMAN JA, RICHBURG JH, GOLDSWORTHY TL. Perturbation of the mitosis/apoptosis balance: a fundamental mechanism in toxicology. *Fundam Appl Toxicol* 1997, 38:107–115
20. ROBERTS RA, JAMES NH, WOODYATT NJ, MACDONALD N, TUGWOOD JD. Evidence for the suppression of apoptosis by the peroxisome proliferator activated receptor alpha. *Carcinogenesis* 1998, 19:43–48
21. GRANNEMAN J, SKOFF R, YANG XY. Member of the PPAR family of transcription factors is differentially expressed by oligodendrocytes. *J Neurosci Res* 1998, 51:563–573
22. SPIEGELMAN BM, HU E, KIM JB, BRUN R. PPAR gamma and the control of adipogenesis. *Biochimie* 1997, 79:111–112
23. GRIMALDI PA, TEBOUL L, INADERA H, GAILLARD D, AMRI EZ. Transdifferentiation of myoblasts to adipoblasts: triggering effects of fatty acids and thiazolidinediones. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997, 57:71–75
24. TONTONOV P, NAGY L, ALVAREZ JGA, THOMAZY VA, EVANS RM. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998, 93:241–252
25. ALTIOK S, XU M, SPIEGELMAN BM. PPAR γ induces cell cycle withdrawal: inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down regulation of PP2A. *Genes Dev* 1997, 11:1987–1998
26. PINEAU T, HUDGINS WR, LIU L, CHEN LC, SHERT T, GONZALEZ F ET AL. Activation of a human PPAR by the antitumor agent phenylacetate and its analogs. *Biochem Pharmacol* 1996, 52:659–667
27. BELURY MA, VANDEN HEUVEL JP. Protection against cancer and heart disease by the dietary fat, conjugated linoleic acid: potential mechanism of action. *Nutr Dis Update* 1997, 1:58–63
28. KREY G, BRAISANT O, KALKHOVEN L, PERROUD M, PARKER MG, WAHLI W. Fatty acids, eicosanoids and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator activated receptors as regulators of lipid metabolism. *Biochimie* 1997, 79:81–94
29. VANDEN HEUVEL JP. Peroxisome proliferator-activated receptors: A critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis. *J Nutr* 1999:575S–580S

Corresponding author:

G. Nasioulas, Department of Molecular Biology, Diagnostic
