

# Rôles des "Peroxisome Proliferator-Activated Receptors" (PPARs) dans la régulation du métabolisme des lipides et le contrôle de l'inflammation

par Virginie Bocher, Giulia Chinetti, Jean-Charles Fruchart & Bart Staels

UR 545 INSERM, Département d'Athérosclérose, Institut Pasteur de Lille, 1, rue Calmette, 59019 Lille et Faculté de Pharmacie, Université de Lille II, 59006 Lille, France.

Correspondant : Bart Staels, UR 545 INSERM, Institut Pasteur de Lille, 1, rue Calmette, BP 245, 59019 Lille, France. Tél. : 33 3 20 87 73 88. Fax : 33 3 20 87 71 98. E-mail : bart.staels@pasteur-lille.fr

Reçu le 14 janvier 2002

## RÉSUMÉ

Les PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires qui se définissent comme des facteurs de transcription activés par un ligand. Identifiés en 1990 dans la réponse aux proliférateurs de peroxysomes, leurs rôles dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, dans l'homéostasie du glucose ainsi que dans la différenciation cellulaire ont

d'abord été démontrés. Plus récemment, ils ont également été mis en cause dans le développement de cancers et dans le contrôle de la réponse inflammatoire et des troubles qui y sont associés. De nouvelles données suggèrent l'implication des PPARs dans le métabolisme des médiateurs lipidiques de l'inflammation ainsi que dans la régulation de la transcription des gènes de la réponse inflammatoire.

## SUMMARY Roles of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in the regulation of lipid metabolism and inflammation control

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are ligand-activated transcription factors belonging to the nuclear receptor family. The hypolipidemic fibrates and the antidiabetic glitazones are synthetic ligands for PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ , respectively. Furthermore, fatty acids and eicosanoids are natural PPAR ligands. PPARs function as regulators of lipid and lipoprotein metabolism and glucose homeostasis and influence cellular proliferation, differentiation and apoptosis. PPAR $\alpha$  is highly expressed in tissues such as liver, muscle, kidney and heart, where it stimulates the  $\beta$ -oxidative degradation of fatty acids. PPAR $\alpha$  furthermore mediates the action of the hypolipidemic drugs of the fibrate class on plasma lipoprotein metabolism. PPAR $\gamma$  is predominantly expres-

sed in intestine and adipose tissue. PPAR $\gamma$  triggers adipocyte differentiation and promotes lipid storage. In addition, PPARs play a role in inflammation control. PPAR activators inhibit the activation of inflammatory response genes by negatively interfering with the NF- $\kappa$ B and AP-1 signalling pathways. PPAR activators exert these anti-inflammatory activities in different immunological and vascular wall cell types such as monocyte-macrophages, endothelial, epithelial and smooth muscle cells in which PPARs are expressed. These findings indicate a modulatory role for PPARs in the control of the inflammatory response with potential therapeutic applications in inflammation-related diseases, such as atherosclerosis.

## MÉCANISMES D'ACTION DES PPARS

Trois types de PPARs, dénommés  $\alpha$ ,  $\delta$  (également appelé  $\beta$  ou NUC-1) et  $\gamma$  sont connus à ce jour. Ils sont codés par des gènes distincts et caractérisés par des distributions tissulaires différentes. Après hétérodimérisation avec le Retinoid X Receptor (RXR), les PPARs reconnaissent des séquences spécifiques, les "PPAR response elements" (PPRE) situées dans les régions pro-

motrices des gènes cibles (Fig. 1). Les PPARs peuvent aussi réprimer la transcription en interférant négativement avec les voies de signalisation NF- $\kappa$ B, STAT et AP-1, vraisemblablement par interaction protéine-protéine et rétention de cofacteur, sans liaison directe à l'ADN (Fig. 2). Cette trans-répression constitue probablement un des mécanismes de base des propriétés anti-inflammatoires des PPARs (Pineda Torra *et al.*, 1999).

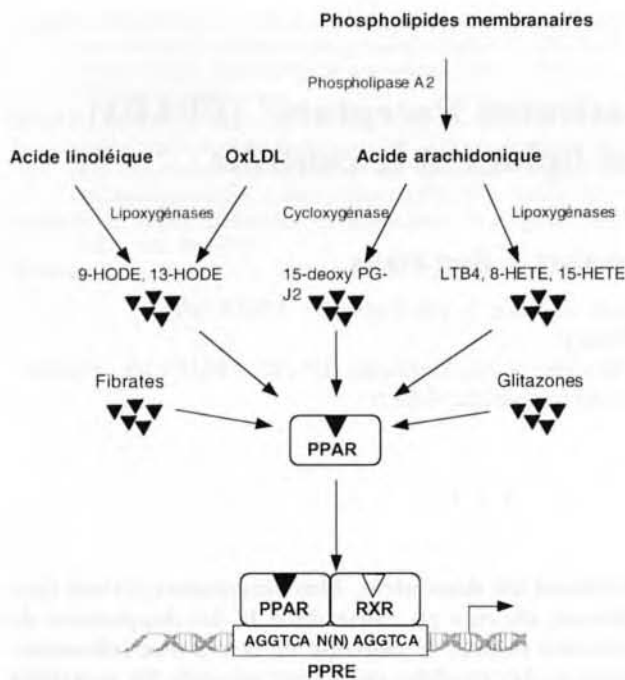


FIG. 1. – PPARs : ligands et activation de la transcription.

Lorsqu'ils sont activés, les PPARs s'associent au récepteur de l'acide 9-cis rétinolique (RXR) et se lient à des séquences spécifiques (PPRE) situées dans la région promotrice des gènes cibles, régulant ainsi leur transcription. Les ligands synthétiques et naturels sont représentés.

**EXPRESSION ET RÉGULATION DES PPARs**

**Expression tissulaire des PPARs**

PPAR $\alpha$  est exprimé principalement dans les tissus où le catabolisme des acides gras est important, tels que le foie, les reins, le coeur et les muscles (Pineda Torra *et al.*, 1999). PPAR $\gamma$  est exprimé de façon préférentielle dans le tissu adipeux (Pineda Torra *et al.*, 1999). Il est aussi présent dans les glandes mammaires et de nombreux autres tissus (Pineda Torra *et al.*, 1999). PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  sont également exprimés dans les différents types cellulaires de la paroi vasculaire : ils ont été mis en évidence dans les cellules endothéliales (Deleuvre *et al.*, 1999), dans les cellules musculaires lisses (Staels *et al.*, 1998) ainsi que dans les monocytes/macrophages (Chinetti *et al.*, 1998 ; Jiang *et al.*, 1998 ; Ricote *et al.*, 1998). De plus, ils ont été retrouvés dans la région sous-endothéliale et dans le noyau lipidique des lésions athérosclérotiques où ils colocalisent avec des marqueurs spécifiques des macrophages, des cellules musculaires lisses et des cellules spumeuses (Chinetti *et al.*, 2000 ; Marx *et al.*, 1998). Enfin, l'expression tissulaire de PPAR $\delta$  est ubiquitaire (Pineda Torra *et al.*, 1999) puisque ce récepteur est exprimé dans le coeur, le tissu adipeux, le cerveau, l'intestin, les muscles, la rate, les poumons et les glandes surrénales.

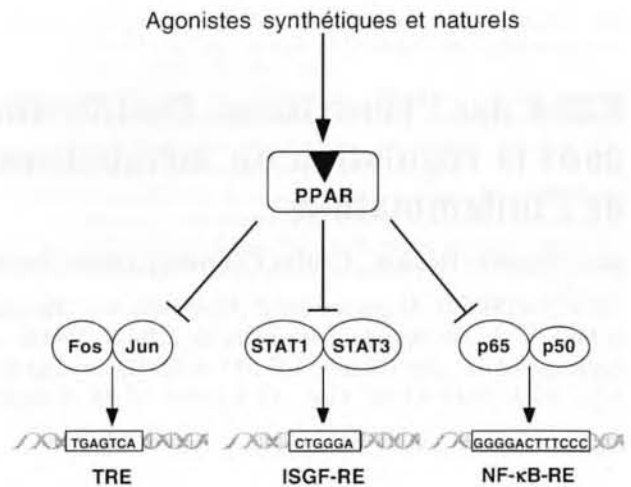


FIG. 2. – Répression transcriptionnelle par les PPARs.

Les PPARs répriment la transcription de certains gènes en interférant négativement avec les voies de signalisation AP-1 (Fos/Jun), STAT et NF- $\kappa$ B (p65/p50). TRE : TPA-response element. ISGF-RE : interferon stimulated gene factor response element.

**Régulation de l'expression des PPARs par des cytokines et des médiateurs de l'inflammation**

Diverses cytokines inflammatoires, dont le TNF $\alpha$ , l'interleukine (IL)-1  $\alpha$  et  $\beta$  et l'IL-6, diminuent l'expression de PPAR $\gamma$  dans des adipocytes de rat (Tanaka *et al.*, 1999). Cet effet est inversé après traitement par différentes glitazones (Tanaka *et al.*, 1999). En outre, dans les macrophages humains, des médiateurs de l'inflammation dérivés des oxLDL, l'acide 9-hydroxyoctadécadiénoïque (9-HODE) et l'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque (13-HODE) augmentent la transcription de PPAR $\gamma$  (Nagy *et al.*, 1998).

**AGONISTES SYNTHÉTIQUES ET NATURELS DES PPARs**

PPAR $\alpha$  a pour ligands naturels des eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique par l'intermédiaire de la lipoxygénase tels que l'acide 8-S-hydroxyeicosatétraénoïque (8S-HETE) (Willson & Wahli, 1997) et le leucotriène B4 (LTB4) (Devchand *et al.*, 1996), ainsi que des phospholipides oxydés provenant des oxLDL (Deleuvre *et al.*, 2000). Par ailleurs, les fibrates, des médicaments du traitement de l'hypertriglycéridémie et de l'hyperlipidémie combinée, sont des ligands synthétiques de PPAR $\alpha$  (Willson & Wahli, 1997). PPAR $\gamma$  est activé par divers métabolites de l'acide arachidonique provenant des voies de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase, en particulier la prostaglandine (PG)-J2 et le 15-HETE (Nagy *et al.*, 1998 ; Willson & Wahli, 1997). Le 9-HODE et le 13-HODE, des dérivés d'acides gras provenant de LDL oxydées, constituent également des ligands naturels

pour PPAR $\gamma$  (Nagy *et al.*, 1998) (Fig. 1). Enfin, les anti-diabétiques oraux de la famille des glitazones sont des ligands synthétiques dotés d'une haute affinité pour PPAR $\gamma$  (Willson & Wahli, 1997). D'autres principes actifs pourraient être des agonistes des PPARs : certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'indométacine ou l'ibuprofène, peuvent en effet activer PPAR $\gamma$  (Lehmann *et al.*, 1997).

### RÔLE DES PPARs DANS LE CATABOLISME DES MÉDIATEURS INFLAMMATOIRES D'ORIGINE LIPIDIQUE

Des études chez les souris déficientes en PPAR $\alpha$  ont démontré le rôle de PPAR $\alpha$  dans le métabolisme des HDL (Fruchart *et al.*, 1999). De plus, les PPARs régulent de façon tissu-spécifique (par l'intermédiaire de PPAR $\alpha$  dans le foie et de PPAR $\gamma$  dans le tissu adipeux) l'expression de gènes impliqués dans la lipolyse tel que la "lipoprotein lipase" (LPL) (Fruchart *et al.*, 1999), et le transport des acides gras, tels que la "fatty acid transport protein" (FATP) (Fruchart *et al.*, 1999), la "fatty acid translocase" (FAT/CD36) (Tontonoz *et al.*, 1998) ou l'acyl-CoA synthétase (Fruchart *et al.*, 1999). PPAR $\alpha$  régule également l'oxydation des acides gras dans le foie, et de nombreux gènes impliqués dans les voies de la  $\beta$  et  $\omega$ -oxydation possèdent un PPRE dans leur région promotrice. Ainsi, PPAR $\alpha$  pourrait augmenter la dégradation des médiateurs de l'inflammation dérivés des lipides. En effet, l'inflammation provoquée par l'acide arachidonique ou son dérivé LTB $_4$  est prolongée chez la souris déficiente en PPAR $\alpha$  (Devchand *et al.*, 1996). La fixation du LTB $_4$  au PPAR $\alpha$  entraîne l'activation de la transcription d'enzymes impliquées dans les  $\beta$  et  $\omega$ -oxydations hépatiques. Par un tel mécanisme de rétrocontrôle, le LTB $_4$  ou d'autres dérivés d'acides gras peuvent induire leur propre catabolisme par activation de PPAR $\alpha$ , limitant ainsi leur action inflammatoire (Devchand *et al.*, 1996).

### RÔLES DES PPARs DANS LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE

Au-delà de leur rôle crucial dans la  $\beta$ -oxydation, les PPARs exercent également une action anti-inflammatoire directe. Ce rôle potentiel des PPARs dans l'inflammation a d'abord été suggéré par l'observation d'un antagonisme entre PPAR $\gamma$  et la cytokine pro-inflammatoire TNF $\alpha$ . Cette dernière inhibe l'adipogenèse par la régulation négative de facteurs adipogènes tels que C/EBP $\alpha$  et PPAR $\gamma$  (Zhang *et al.*, 1996). Des études chez le rat obèse ont aussi montré que les ligands naturels et synthétiques de PPAR $\gamma$  réduisent l'expression de TNF $\alpha$  dans le tissu adipeux blanc mésentérique et rétro-péritonéal (Okuno *et al.*, 1998). L'ensemble de ces données indique que les PPARs exercent un effet anti-inflammatoire dans le tissu adipeux.

### Les PPARs dans les monocytes/macrophages

PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  sont tous deux exprimés dans les macrophages humains différenciés (Chinetti *et al.*, 1998). Le rôle de PPAR $\gamma$  dans l'initiation de la différenciation des monocytes en macrophages a été suggéré (Tontonoz *et al.*, 1998), cependant il est peu probable qu'il soit impliqué dans les premières étapes du processus, puisqu'il n'a pas été retrouvé dans les monocytes humains fraîchement isolés (Chinetti *et al.*, 1998). Toutefois, les PPARs régulent la physiologie des monocytes-macrophages ainsi que leur réponse aux stimuli inflammatoires dans la paroi artérielle. D'après Ricote *et al.*, l'expression de PPAR $\gamma$  est augmentée dans les macrophages activés de souris et les activateurs naturels et synthétiques de PPAR $\gamma$  inhibent l'induction de la transcription des gènes de la "nitric oxyde synthase inductible" (iNOS), de la gélatinase B (MMP-9) et du "scavenger receptor A" (SR-A) en interférant avec les facteurs de transcription AP-1, NF- $\kappa$ B et STAT1 (Ricote *et al.*, 1998). Certaines études ont suggéré que l'incubation de monocytes humains avec des agonistes naturels et synthétiques de PPAR $\gamma$  inhiberait la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ou IL-6 (Jiang *et al.*, 1998). Cependant, Thieringer *et al.* ont montré plus récemment que les ligands synthétiques de PPAR $\gamma$  n'ont pas d'influence sur la production de ces cytokines dans les macrophages après stimulation par le LPS ou le PMA (Thieringer *et al.*, 2000). D'après Rossi *et al.*, l'effet inhibiteur de la PG-J2 s'exerce probablement par inhibition de l'I $\kappa$ B kinase  $\beta$  et non par PPAR $\gamma$  (Rossi *et al.*, 2000).

### Les PPARs au sein de la paroi vasculaire

L'athérosclérose est un processus lent et complexe qui implique le recrutement et l'activation de différents types cellulaires, en particulier les monocytes-macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, et les lymphocytes T de l'intima, entraînant ainsi une réponse inflammatoire locale (Ross, 1999). D'après des études cliniques, les fibrates ralentissent la progression de la lésion athérosclérotique chez l'Homme et chez l'animal, suggérant l'implication des PPARs dans l'athérosclérose. De plus, la troglitazone inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses et réduit l'épaisseur de l'intima et de la média dans les carotides humaines (Pineda Torra *et al.*, 1999). Enfin, l'expression des PPARs au sein de la lésion athérosclérotique, dans les macrophages, les cellules musculaires lisses et les cellules spumeuses a été démontrée (Chinetti *et al.*, 2000; Marx *et al.*, 1998; Tontonoz *et al.*, 1998).

Dans la paroi vasculaire, les PPARs interfèrent avec le chimiotactisme et l'adhérence cellulaire des monocytes, des lymphocytes T et des éosinophiles. Dans les cellules endothéliales humaines, les glitazones inhibent la transcription de MCP-1, une protéine qui joue un rôle important dans l'initiation du processus inflammatoire lors de l'athérogénèse (Murao *et al.*, 1999) (Fig. 3). En outre, les agonistes de PPAR $\alpha$  inhibent l'expression de VCAM-1, une molécule d'adhérence qui intervient dans le recrute-



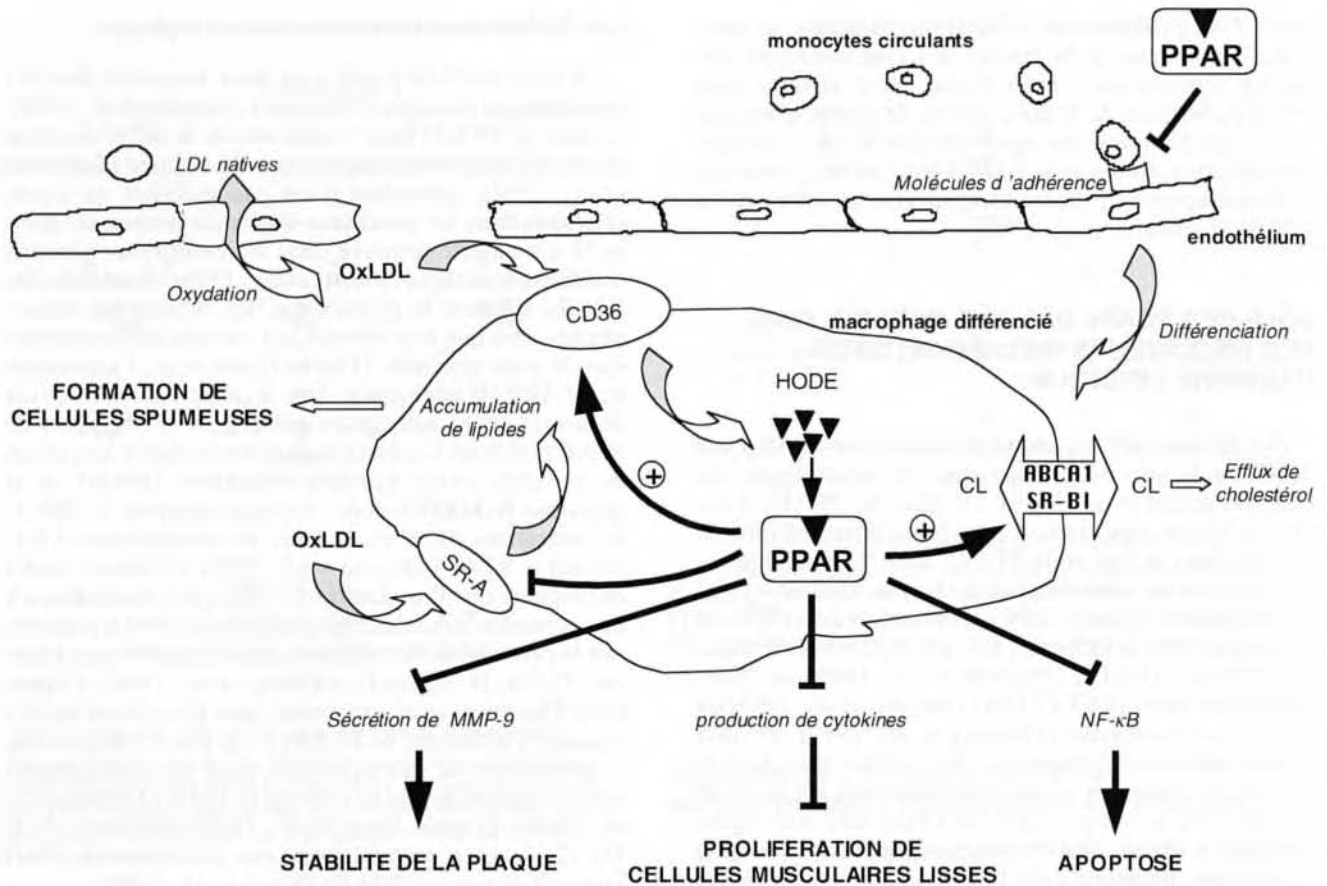


FIG. 3. – PPARs et macrophages dans le développement de la lésion athérosclérotique.

L'activation des PPARs régule l'expression de gènes impliqués dans l'adhérence des monocytes, l'accumulation des lipides (CD36, SR-A), l'apoptose, l'inflammation vasculaire (cytokines) et la stabilité de la plaque (MMP-9).

ment des leucocytes au sein de la lésion athérosclérotique (Marx *et al.*, 1999; Marx *et al.*, 1998) (Fig. 3). Dans les cellules endothéliales, les ligands de PPAR $\alpha$  et  $\gamma$  répriment l'expression de l'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur capable d'induire la prolifération des cellules musculaires lisses (Delerive *et al.*, 1999). Les PPARs pourraient également être impliqués dans la formation des cellules spumeuses (Fig. 3). En effet, les 9- et 13-HODE dérivés des oxLDL induiraient l'expression du récepteur des oxLDL (CD36/FAT) par l'intermédiaire de PPAR $\gamma$ , entraînant ainsi un rétrocontrôle positif de l'activation des monocytes-macrophages et de la formation des cellules spumeuses (Tontonoz *et al.*, 1998). Par ailleurs, dans les macrophages humains, les ligands des PPARs induisent l'expression du "scavenger receptor" CLA-1/SR-BI impliqué dans l'efflux du cholestérol et son transport vers le foie pour y être dégradé (Chinetti *et al.*, 2000). Ces ligands réduisent également la sécrétion et l'activité de MMP-9, une enzyme impliquée dans l'instabilité des plaques d'athérome (Ricote *et al.*, 1998) (Fig. 3). D'autre part, dans les cellules musculaires lisses d'aorte humaine, les fibrates inhibent la sécrétion d'IL-6 et de 6-céto-PG-F1 $\alpha$  par interférence négative avec

NF- $\kappa$ B et inhibition de la COX-2 inducible (Staels *et al.*, 1998). En conclusion, il a été montré que les fibrates exercent une action anti-inflammatoire dans la paroi vasculaire par l'intermédiaire de PPAR $\alpha$  (Delerive *et al.*, 1999). En revanche, les contributions respectives de PPAR $\gamma$  contre l'inflammation et dans la formation des cellules spumeuses restent à préciser.

### Rôle des PPARs dans la régulation des facteurs hémostatiques et des protéines de phase aiguë

Un déséquilibre des facteurs pro- et anti-thrombotiques peut entraîner des troubles coronaires aigus. Ainsi, différentes études suggèrent que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), qui possède des propriétés antifibrinolytiques et prothrombotiques, pourrait être régulé par les ligands des PPARs. Cependant, leur rôle reste controversé (Kato *et al.*, 1999; Marx *et al.*, 1999; Nilsson *et al.*, 1999).

Par ailleurs, le fénofibrate diminue les concentrations plasmatiques d'IL-6, de fibrinogène et de "C-reactive protein" (CRP) chez des patients présentant une hyper-

lipidémie modérée (Staels *et al.*, 1998). De plus, les fibres réduisent les concentrations plasmatiques de TNF $\alpha$  et d'interféron  $\gamma$  chez des sujets atteints d'hyperlipoprotéinémie de type IIb (Madej *et al.*, 1998). Ainsi, ces données sont en faveur d'une activité anti-inflammatoire des activateurs de PPAR $\alpha$  chez l'Homme.

### Implications des PPARs dans les maladies inflammatoires du tube digestif

Contrairement à ce qui a été décrit dans les cellules musculaires lisses, les dérivés d'acides gras et les AINS, ainsi que le Wy 14643, un ligand synthétique de PPAR $\alpha$ , induisent la transcription de COX-2 dans les cellules épithéliales de glande mammaire et de côlon (Meade *et al.*, 1999). Ces différences peuvent être dues aux modèles cellulaires ou bien à la mise en jeu de mécanismes différents. Ainsi, les agonistes des PPARs pourraient inhiber l'expression de COX-2 par interférence négative avec la voie NF- $\kappa$ B (Staels *et al.*, 1998) et l'induire par un mécanisme PPRE-dépendant (Meade *et al.*, 1999). Le choix de la réponse prédominante pourrait dépendre du tissu ou des différences de cinétique. La régulation de COX-2 par les agonistes de PPAR $\gamma$  a également été étudiée dans des modèles de cancer du côlon (Lefebvre *et al.*, 1998). L'activation de PPAR $\gamma$  ne modifie l'expression de COX-2 ni dans des adénomes de souris, ni dans des lignées cellulaires humaines de carcinomes du côlon. Ainsi, les ligands de PPAR $\gamma$  pourraient altérer la fonction des cellules épithéliales du côlon d'une manière COX-2 indépendante, alors que les agonistes de PPAR $\alpha$  induiraient la transcription de COX-2 dans les cellules épithéliales. Chez des patients atteints de maladie de Crohn présentant une hypertrophie du tissu adipeux mésentérique, les niveaux d'expression de PPAR $\gamma$  et de TNF $\alpha$  dans les adipocytes sont élevés, cette surexpression pouvant être responsable de l'hypertrophie observée chez les patients et de la réaction inflammatoire locale (Desreumaux *et al.*, 1999). Toutefois, il a été montré que les agonistes de PPAR $\gamma$  inhibent la réponse inflammatoire épithéliale dans un modèle animal de colite (Su *et al.*, 1999). Dans des lignées cellulaires de cancer du côlon, la PG-J2 et la rosiglitazone inhiberaient l'expression d'IL-8 induite par l'IL-1 $\beta$ , probablement en empêchant l'activation de la voie NF- $\kappa$ B. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution à la lumière des données indiquant que les effets de la PG-J2 seraient indépendants de PPAR $\gamma$  (Thieringer *et al.*, 2000). Enfin, d'après He *et al.*, l'expression de PPAR $\delta$  est augmentée dans les cancers colorectaux humains et un AINS, le sulindac, pourrait inhiber la tumorigénèse dans des cellules humaines de cancer colorectal par inhibition de PPAR $\delta$  (He *et al.*, 1999).

De nombreux travaux ont permis de faire évoluer rapidement notre compréhension des fonctions physiologiques des PPARs. D'abord reconnus pour leur rôle-clé dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, ils ont plus récemment été impliqués dans le métabolisme des médiateurs lipidiques de l'inflammation et dans les maladies à composante inflammatoire

telles que l'athérosclérose. Ces observations suggèrent que des composés pharmacologiques ou nutritionnels pourraient moduler l'activation des cellules immunitaires par l'intermédiaire des PPARs.

### BIBLIOGRAPHIE

- Chinetti G., Gbaguidi G. F., Griglio S., Mallat Z., Antonucci M., Poulain P., Chapman J., Fruchart J. C., Tedgui A., Najib-Fruchart J. & Staels B., CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation.*, 2000, 101, 2411-2417.
- Chinetti G., Griglio S., Antonucci M., Pineda Torra I., Delerive P., Majd Z., Fruchart J. C., Chapman J., Najib J. & Staels B., Activation of peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 25573-25580.
- Delerive P., De Bosscher K., Besnard S., Vanden Berghe W., Peters J. M., Gonzalez F. J., Fruchart J. C., Tedgui A., Haegeman G. & Staels B., PPAR $\alpha$  negatively regulates the vascular wall inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 32048-32054.
- Delerive P., Furman C., Teissier E., Fruchart J. C., Duriez P. & Staels B., Oxidized phospholipids activate PPAR $\alpha$  in a phospholipase A2-dependant manner. *FEBS Lett.*, 2000, 471, 34-38.
- Delerive P., Martin-Nizard F., Chinetti G., Trottein F., Fruchart J. C., Najib J., Duriez P. & Staels B., Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ. Res.*, 1999, 85, 394-402.
- Desreumaux P., Ernst O., Geboes K., Gambiez L., Berrebi D., Muller-Alouf H., Hafraoui S., Emilie D., Ectors N., Peuchmaur M., Cortot A., Capron M., Auwerx J. & Colombel J. F., Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology.*, 1999, 117, 73-81.
- Devchand P. R., Keller H., Peters J. M., Vazquez M., Gonzalez F. J. & Wahli W., The PPAR $\alpha$ -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1996, 384, 39-43.
- Fruchart J. C., Duriez P. & Staels B., Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1999, 10, 245-257.
- He T. C., Chan T. A., Vogelstein B. & Kinzler K. W., PPAR $\delta$  is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell.*, 1999, 99, 335-345.
- Jiang C., Ting A. T. & Seed B., PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, 391, 82-86.
- Kato K., Satoh H., Endo Y., Yamada D., Midorikawa S., Sato W., Mizuno K., Fujita T., Tsukamoto K. & Watanabe T., Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: a possible role for PPAR $\gamma$  in endothelial function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 258, 431-435.
- Lefebvre A. M., Chen I., Desreumaux P., Najib J., Fruchart J. C., Geboes K., Briggs M., Heyman R. & Auwerx J., Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. *Nature Med.*, 1998, 4, 1053-1057.
- 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-ste-

- roidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 3406-3410.
- Madej A., Okopien B., Kowalski J., Zieliński M., Wysocki J., Szygula B., Kalina Z. & Herman Z. S., Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998, 36, 345-349.
- Marx N., Bourcier T., Sukhova G., Libby P. & Plutzky J., PPAR $\gamma$  activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-1 expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 5465-551.
- Marx N., Sukhova G., Collins T., Libby P. & Plutzky J., PPAR $\alpha$  activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*, 1999, 99, 3125-3131.
- Marx N., Sukhova G., Murphy C., Libby P. & Plutzky J., Macrophages in human atheroma contain PPAR $\gamma$ : differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR $\gamma$  activation in mononuclear phagocytes *in vitro*. *Am. J. Pathol.*, 1998, 153, 17-23.
- Meade E. A., McIntyre T. M., Zimmerman G. A. & Prescott S. M., Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 8328-8334.
- Murao K., Imachi H., Momoi A., Sayo Y., Hosokawa H., Sato M., Ishida T. & Takahara J., Thiazolidinediones inhibit the production of monocyte chemoattractant protein-1 in cytokine-treated human vascular endothelial cells. *FEBS Lett.*, 1999, 454, 27-30.
- Nagy L., Tontonoz P., Alvarez J. G. A., Chen H. & Evans R. M., Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR $\gamma$ . *Cell*, 1998, 93, 229-240.
- Nilsson L., Takemura T., Eriksson P. & Hamsten A., Effects of fibrate compounds on expression of plasminogen activator inhibitor-1 by cultured endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 1577-1581.
- Okuno A., Tamemoto H., Tobe K., Ueki K., Mori Y., Iwamoto K., Umesono K., Akanuma Y., Fujiwara T., Horikoshi H., Yazaki Y. & Kadowaki T., 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.
- Pineda Torra I., Gervois P. & Staels B., Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1999, 10, 151-159.
- 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.
- Ross R., Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115-126.
- Rossi A., Kapahi P., Natoli G., Takahashi T., Chen Y., Karin M. & Santoro G., Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I $\kappa$ B kinase. *Nature*, 2000, 403, 103-108.
- Staels B., Koehnig W., Habib A., Merval R., Lebret M., Pineda-Torra I., Delerive P., Fadel A., Chinetti G., Fruchart J. C., Najib J., Maclouf J. & Tedgui A., Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR $\alpha$  but not by PPAR $\gamma$  activators. *Nature*, 1998, 393, 790-793.
- Su G. C., 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.
- Tanaka T., Itoh H., Doi K., Fukunaga Y., Hosoda K., Shintani M., Yamashita J., Chun T. H., Inoue M., Masatsugu K., Sawada N., Saito T., Inoue G., Nishimura H., Yoshimasa Y. & Nakao K., Down regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones. *Diabetologia*, 1999, 42, 702-710.
- 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.
- Tontonoz P., Nagy L., Alvarez J., Thomazy V. & Evans R., PPAR $\gamma$  promotes monocyte-macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998, 93, 241-252.
- Willson M. T. & Wahli W., Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1997, 1, 235-241.
- Zhang B., Berger J., Hu E., Szalkowski D., White-Carrington S., Spiegelman B. M. & Moller D. E., Negative regulation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  gene expression contributes to the antiadipogenic effects of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . *Mol. Endocrinol.*, 1996, 10, 1457-1466.