

Rôle des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) en physiopathologie articulaire : intérêts et limites des agonistes

Jean-Yves Jouzeau, David Moulin, Meriem Koufany, Sylvie Sebillaud, Arnaud Bianchi et Patrick Netter

Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Articulaires (LPPA), UMR 7561 CNRS-Nancy Université, Avenue de la forêt de Haye, BP 184, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Auteur correspondant : Jean-Yves Jouzeau, Jean-Yves.Jouzeau@pharma.uhp-nancy.fr

Reçu le 20 juin 2008

Résumé – Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) sont des facteurs de transcription inductibles par des ligands dont il existe trois sous-types, PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ jouant un rôle primordial dans le métabolisme des lipides et l'homéostasie du glucose. Ces trois sous-types sont également exprimés dans les cellules résidentes de l'articulation et celles de l'infiltrat inflammatoire, et leur activation réprime l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α), de gènes précoces de l'inflammation (iNOS, COX-2, mPGES-1) ou de métalloprotéases matricielles (MMP-1, MMP-13), tout du moins pour le sous-type γ . Les agonistes de PPAR sont également capables de stimuler la production de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra) par les cellules articulaires soumises à un stimulus cytokinique. Ces potentialités anti-inflammatoires et anti-cataboliques ont été confirmées dans des modèles animaux d'arthropathie, dans lesquels les agonistes de PPAR diminuent l'inflammation synoviale et préviennent la destruction du cartilage ou la perte osseuse inflammatoire, même si les posologies requises sont très supérieures à celles permettant de normaliser les taux circulants de lipides ou de rétablir la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Ces effets prometteurs des agonistes sont cependant pondérés par leur capacité à diminuer l'effet trophique des facteurs de croissance sur la biosynthèse des composants matriciels ou à provoquer une apoptose chondrocytaire, par leur effet immunosuppresseur responsable d'une surestimation des propriétés anti-inflammatoires dans les polyarthrites expérimentales, par le renforcement de la différenciation adipocytaire lors d'une stimulation prolongée de PPAR γ , et par la contribution variable des sous-types selon le système expérimental. Les données cliniques restent anecdotiques dans la polyarthrite rhumatoïde alors que, paradoxalement, des milliers de patients qui sont traités quotidiennement par des agonistes de PPAR pour un diabète de type 2 ou une dyslipidémie, souffrent conjointement d'arthrose. Alors que les fortes posologies d'agonistes exposeraient les patients polyarthritiques à un risque important d'effets indésirables, notamment cardiovasculaires, la démonstration de l'intérêt des agonistes de PPAR dans l'arthrose pourrait être apportée par une étude épidémiologique de l'incidence ou de l'évolution de la maladie arthrosique chez les patients diabétiques et/ou dyslipidémiques traités par des glitazones ou des fibrates. Il sera également opportun d'étudier si des agonistes partiels de PPAR permettront de conserver certaines potentialités thérapeutiques tout en diminuant le risque d'effets indésirables.

Mots clés : PPAR / cytokines / eicosanoïdes / modèles animaux / polyarthrite rhumatoïde / arthrose

Abstract – Pathophysiological relevance of peroxisome proliferators activated receptors (PPAR) to joint diseases – the pro and con of agonists.

Peroxisome proliferators activated receptors (PPAR) are ligand-inducible nuclear transacting factors comprising three subtypes, PPAR α , PPAR β/δ and PPAR γ , which play a key role in lipids and glucose homeostasis. All PPAR subtypes have been identified in joint or inflammatory cells and their activation resulted in a transcriptional repression of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF α), early inflammatory genes (NOS₂, COX-2, mPGES-1) or matrix metalloproteases (MMP-1, MMP-13), at least for the γ subtype. PPAR full agonists were also shown to stimulate IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) production by cytokine-stimulated articular cells in a subtype-dependent manner. These anti-inflammatory and anti-catabolic properties were confirmed in animal models of joint diseases where PPAR agonists reduced synovial inflammation while preventing cartilage destruction or inflammatory bone loss, although many effects required much higher doses than needed to restore insulin sensitivity or to lower circulating lipid levels. However, these promising effects of PPAR full agonists were hampered by their ability to reduce the growth factor-dependent synthesis of extracellular matrix components or to induce chondrocyte apoptosis, by the possible contribution of immunosuppressive properties to their anti-arthritic effects, by the increased adipocyte differentiation secondary to prolonged stimulation of PPAR γ , and by a variable contribution of PPAR subtypes depending on the system. Clinical data are scarce in rheumatoid arthritis (RA) patients whereas thousands of patients worldwide, treated with PPAR agonists for type 2 diabetes or dyslipidemia, are paradoxically prone to suffer from osteoarthritis (OA). Whereas high dosage of full agonists may expose RA patients to cardiovascular adverse effects, the proof of concept that PPAR agonists have therapeutical relevance to OA may benefit from an epidemiological follow-up of joint lesions in diabetic or hyperlipidemic patients treated for long periods of time with glitazones or fibrates. Additionally, cellular and animal studies are required to assess whether partial agonists of PPAR (SPPARMs) may preserve therapeutical properties with potentially less safety concern.

Key words: PPAR / cytokines / eicosanoids / animal models / rheumatoid arthritis / osteoarthritis

1 Présentation des Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes (PPAR)

1.1 Structure

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes sont des facteurs de transcription nucléaires activables par la fixation de ligands. Ils existent sous la forme de trois sous-types : PPAR α (N1RC1), PPAR β/δ (FAAR, NUC1 ou NR1C2) ou PPAR γ (NR1C3). Ils appartiennent à la sous-famille 1 des récepteurs nucléaires, qui comprend également les récepteurs aux rétinoïdes, aux hormones thyroïdiennes et aux glucocorticoïdes (Kersten *et al.*, 2000). Leur structure protéique comprend six domaines, généralement désignés de A à F, qui assurent des fonctions spécifiques telles que la fixation du ligand (DFL), l'interaction avec l'ADN (DFN) ou le contrôle de la régulation transcriptionnelle (domaines AF) (figure 1). La phosphorylation du récepteur dans le domaine A/B régule son pouvoir transactivateur, en modifiant sa capacité à recruter les co-activateurs ou les corépresseurs ou à se fixer sur son élément de

réponse (PPRE), mais également en modulant son affinité pour les ligands ou en favorisant sa dégradation par le système ubiquitine-protéasome (Diradourian *et al.*, 2005). Pour un même sous-type PPAR, les conséquences fonctionnelles de la phosphorylation ne sont pas univoques selon la kinase impliquée, même si le plus souvent un gain d'activité est observé pour PPAR α et β/δ et une perte d'activité pour PPAR γ (Diradourian *et al.*, 2005).

1.2 Expression tissulaire et principales fonctions

PPAR α est exprimé préférentiellement dans les tissus contribuant activement au catabolisme des acides gras (principalement le foie et, à un degré moindre, le tissu adipeux brun, les reins, le cœur ou les muscles squelettiques), dans lesquels il régule l'expression de gènes impliqués dans leur captation puis leur dégradation par β - ou ω -oxydation (Braissant *et al.*, 1996). PPAR α est également exprimé dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses périvasculaires et les macrophages spumeux, dans lesquels il contribue au contrôle de la réaction inflammatoire, offrant ainsi des

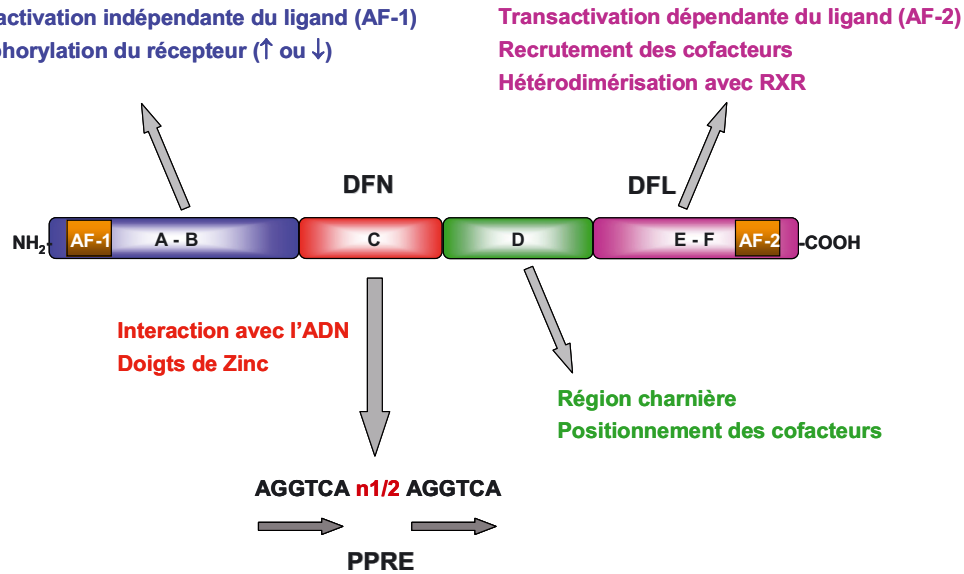


Fig. 1. Représentation schématique des domaines fonctionnels des PPAR. Les PPAR sont composés de quatre régions fonctionnelles distinctes : 1) le domaine A/B, situé à l'extrémité N-terminale du récepteur, possédant une fonction de régulateur transcriptionnel indépendante du ligand (AF-1) et constituant le principal site de phosphorylation des PPAR ; 2) le domaine C ou domaine de fixation à l'ADN (DFN), permettant la fixation de PPAR sur l'élément de réponse aux proliférateurs de peroxyosomes (PPRE, une séquence tandem classique [DR] espacée de 1 ou 2 nucléotides) dans la région promotrice de gènes cibles ; 3) le domaine D, qui est une région charnière participant au positionnement des cofacteurs de PPAR ; 4) le domaine E/F ou domaine de fixation du ligand (DFL), situé à l'extrémité C-terminale du récepteur, qui est responsable de la spécificité de fixation du ligand, possède une fonction de régulateur transcriptionnel dépendante du ligand (AF-2) favorisant le recrutement des cofacteurs nécessaires à la régulation de la transcription génique, et est nécessaire à l'hétérodimérisation avec le récepteur RXR.

perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de l'athérosclérose (Cheng & Mukherjee, 2005 ; Blaschke *et al.*, 2006).

PPAR β/δ est probablement le sous-type PPAR le moins bien caractérisé bien que son expression soit ubiquitaire. Des travaux récents ont montré qu'il participe à la régulation du métabolisme lipidique en favorisant le transport inverse du cholestérol et l'oxydation des acides gras (Gilde *et al.*, 2003), et qu'il joue un rôle majeur de régulateur métabolique dans le muscle squelettique et le tissu adipeux (Wang *et al.*, 2004). Son activation par des agonistes sélectifs a été associée à des effets antidiabétique et anti-obésité dans plusieurs modèles animaux de syndrome métabolique (Tanaka *et al.*, 2003), de même qu'aux processus de prolifération cellulaire ou d'apoptose, selon le type cellulaire considéré. L'activation de PPAR β/δ semble également jouer un rôle essentiel dans la réépithélialisation au cours de la cicatrisation du tissu cutané (Wahli, 2002).

PPAR γ est très exprimé dans le tissu adipeux blanc ou brun (majoritairement PPAR γ 2) et, de façon moins intense, dans le cœur et les muscles squelettiques (majoritairement PPAR γ 1) (Braissant *et al.*, 1996). Chez l'Homme, les protéines PPAR γ 1 et γ 2 sont obtenues à partir d'un gène unique par

utilisation de promoteurs et d'exons en position 5' différents, mais il existe également de nombreux variants génétiques, provoquant des pertes ou des gains de fonction du récepteur, qui peuvent être associés à des perturbations métaboliques majeures avec altération du phénotype (Heikkinen *et al.*, 2007). PPAR γ joue un rôle primordial dans le contrôle de la différenciation adipocytaire et du stockage tissulaire des lipides (Schoonjans *et al.*, 1996). Son activation restaure la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline, ce qui explique que plusieurs agonistes sélectifs aient été mis sur le marché pour le traitement du diabète de type 2 (Cheng & Mukherjee, 2005 ; Tsuchida *et al.*, 2005). PPAR γ est également considéré comme un inhibiteur endogène de la réaction inflammatoire (Desvergne *et al.*, 1998) parce que son activation est capable de supprimer la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules macrophagiques (Jiang *et al.*, 1998 ; Ricote *et al.*, 1998) et procure un effet anti-inflammatoire dans de nombreux modèles animaux d'inflammation (Shiojiri *et al.*, 2002 ; Cuzzocrea *et al.*, 2004). Il est important de souligner que de nombreux effets thérapeutiques des agonistes de PPAR γ ou β/δ dans le diabète de type 2, sont liés à leur capacité à corriger le déséquilibre entre l'hyperleptinémie et

l'hypo-adiponectinémie classiquement mesuré chez les individus obèses (Cheng & Mukherjee, 2005; Tsuchida *et al.*, 2005). Ces deux adipokines sont également retrouvées à des concentrations anormales dans le liquide synovial de patients arthrosiques, avec notamment un renforcement de l'élévation de la leptine (Presle *et al.*, 2006).

Dans le cas particulier de la physiopathologie articulaire, l'expression constitutionnelle de PPAR α , PPAR β/δ ou PPAR γ a été démontrée dans les fibroblastes synoviaux (Ji *et al.*, 2001; Simonin *et al.*, 2002; Moulin *et al.*, 2005), les chondrocytes du cartilage de croissance (Shao *et al.*, 2005) et les chondrocytes matures de plusieurs espèces animales (Bordji *et al.*, 2000; Boyault *et al.*, 2001; Fahmi *et al.*, 2002; François *et al.*, 2004) au cours des dix dernières années. Les sous-types PPAR ont également été identifiés dans les cellules osseuses, dans lesquelles l'activation de PPAR γ a été associée à l'inhibition de l'ostéoclastogénèse (Mbalaviele *et al.*, 2000) et de la différenciation des progéniteurs médullaires en ostéoblastes (Ali *et al.*, 2005). Par ailleurs, les ARN messagers de PPAR γ ont été détectés dans le paquet cellulo-graisseux de l'articulation du genou chez le rat (Dumond *et al.*, 2004) qui se rapproche, dans sa structure et sa composition cellulaire, du ligament graisseux de Hoffa de la cavité articulaire humaine. L'expression du sous-type γ n'est pas surprenante dans ce tissu majoritairement adipeux, mais il faut rappeler que ce dernier est une source potentielle de cytokines pro-inflammatoires (Ushiyama *et al.*, 2003) et d'adipokines (Presle *et al.*, 2006) au sein de la cavité articulaire. En marge des cellules résidentes de l'articulation, les trois sous-types de PPAR sont également exprimés dans les cellules de l'infiltrat inflammatoire comme les macrophages (Ricote *et al.*, 1998) ou les monocytes (Chinetti *et al.*, 1998; Jiang *et al.*, 1998), ainsi que dans les cellules immunitaires rencontrées dans la synoviale pathologique comme les lymphocytes B ou T (Cunard *et al.*, 2002; Marx *et al.*, 2002) et les cellules dendritiques (Szatmari *et al.*, 2006). L'ensemble de ces données démontre que les sous-types PPAR sont exprimés à la fois dans les cellules résidentes de l'articulation et dans les cellules de l'infiltrat inflammatoire, soulignant que les effets anti-arthritiques associés à leur activation peuvent avoir des origines cellulaires multiples.

Indépendamment de leur expression tissulaire différente selon le sous-type considéré, il convient de mentionner que le profil d'expression cellulaire des sous-types PPAR peut varier en situation inflammatoire. Ceci est particulièrement vrai pour PPAR γ , dont l'expression est diminuée dans le cartilage arthrosique (Afif *et al.*, 2007) et décroît, en réponse à une stimulation par l'IL-1 (Moulin *et al.*, 2005) ou une endotoxine bactérienne (Simonin *et al.*, 2002), dans

les chondrocytes (Bordji *et al.*, 2000; Boyault *et al.*, 2001; Fahmi *et al.*, 2002; François *et al.*, 2004; Afif *et al.*, 2007) ou les fibroblastes synoviaux (Simonin *et al.*, 2002; Moulin *et al.*, 2005). Dans les chondrocytes, cette diminution d'expression de PPAR γ 1 fait intervenir les voies de signalisation NF- κ B, p38-MAPK et JNK mais est indépendante de l'activation de ERK (Afif *et al.*, 2007). Dans les fibroblastes synoviaux, l'IL-1 provoquerait un déséquilibre relatif entre PPAR γ et PPAR β/δ qui perturberait la sélectivité des effets de la rosiglitazone (Moulin *et al.*, 2005). Une variation du profil d'expression des PPAR dans les cellules articulaires pourrait également être observée en réponse aux facteurs de croissance, puisqu'une diminution des taux d'ARNm des trois sous-types a récemment été rapportée dans des chondrocytes stimulés par le TGF- β (Poleni *et al.*, 2006). Même si cela n'est pas rédhhibitoire pour les perspectives thérapeutiques des agonistes PPAR, ces résultats suggèrent que la variation du profil d'expression cellulaire des sous-types PPAR pourrait être un modulateur important de la réponse pharmacologique à leurs agonistes (Blanquart *et al.*, 2004).

1.3 Mécanisme d'action

L'activation des récepteurs nucléaires PPAR provoque la formation d'hétérodimères avec les récepteurs X aux rétinoïdes (RXR) (Kliwer *et al.*, 1992). Ces dimères PPAR-RXR se fixent sur des séquences spécifiques de l'ADN, appelées éléments de réponse aux proliférateurs de peroxyosomes ou PPRE, pour stimuler ou réduire la transcription de gènes cibles. La séquence consensus classique du PPRE est une séquence de deux motifs en répétition directe (*Direct Repeat*) de type AGGTCA espacée de 1 ou 2 nucléotides (DR_{1/2}) (Figure 1). Cette séquence n'est malheureusement pas suffisante pour prédire avec certitude la réponse d'un gène à un agoniste PPAR, puisque des consensus parfaits se sont avérés non fonctionnels (Gervois *et al.*, 1999) alors que des séquences très dégénérées se sont, à l'inverse, montrées complètement sensibles à la stimulation (Fourcade *et al.*, 2001). Ceci pointe certaines limites des analyses *in silico* pour la recherche de gènes cibles de PPAR (Heinaniemi *et al.*, 2007) et celles du recours à la technologie du gène traceur (généralement 2 ou 3 PPRE en tandem dans une construction plasmidique (Kalajdzic *et al.*, 2002)) pour démontrer l'implication de PPAR dans les effets cellulaires observés, et permet de mieux percevoir la portée des résultats obtenus par immunoprécipitation de la chromatine (Ijpenberg *et al.*, 2004). En plus de leur profil d'expression variable selon les tissus de l'organisme, les sous-types PPAR diffèrent dans leur sélectivité de fixation et leur sensibilité de réponse aux agonistes, et recrutent des protéines co-activatrices distinctes pour

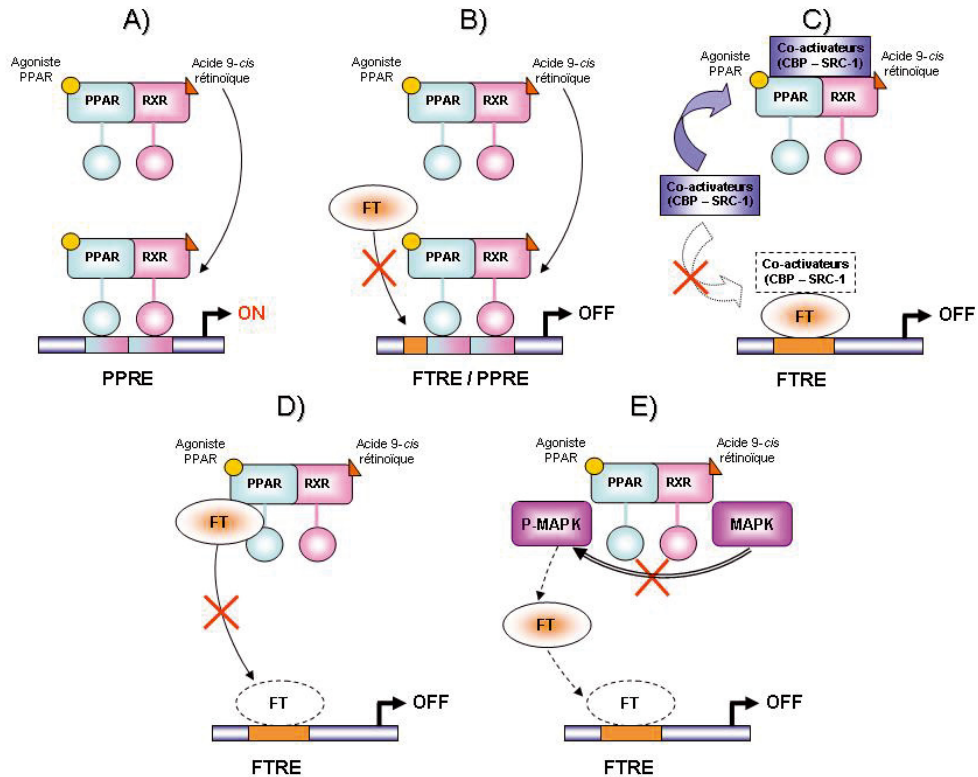


Fig. 2. Représentation schématique du contrôle de la machinerie transcriptionnelle par l’activation des PPAR. Après fixation de l’agoniste (avec une translocation nucléaire variable selon l’isotype considéré), l’hétérodimère PPAR-RXR : A) se fixe sur un élément de réponse aux proliférateurs de peroxydases (PPRE) situé dans la région promotrice d’un gène cible pour contrôler (généralement activer [ON]) sa transcription ; B) se fixe sur un élément de réponse aux proliférateurs de peroxydases qui chevauche (PPRE composite) celui d’un facteur de transcription (FT) dans la région promotrice d’un même gène, provoquant ainsi une suppression de l’activité transcriptionnelle (OFF) dépendante de ce facteur par blocage compétitif de sa fixation sur l’ADN ; C) entre en compétition avec un facteur de transcription (FT) pour le recrutement de protéines co-activateurs communes, provoquant ainsi la suppression de l’activité transcriptionnelle (OFF) dépendante de ce facteur par déficit en co-activateurs ; D) séquestre un facteur de transcription (FT) par une interaction directe de type protéine-protéine, provoquant ainsi une suppression de l’activation transcriptionnelle (OFF) dépendante de ce facteur par blocage de sa translocation ; E) prévient la phosphorylation d’une protéine kinase activée par les facteurs mitogéniques (“Mitogen Activated Protein Kinase”, MAPK) indispensable à l’activation d’un facteur de transcription (FT), provoquant ainsi une suppression de l’activation transcriptionnelle (OFF) dépendante de ce facteur par blocage de son activation (adapté de Daynes & Jones, 2002 et François *et al.*, 2004).

réguler des groupes de gènes différents (Kersten *et al.*, 2000).

En fait, il existe plusieurs mécanismes par lesquels l’activation de PPAR peut réguler la machinerie transcriptionnelle (résumés dans la figure 2) et ainsi diminuer la réponse cellulaire aux cytokines pro-inflammatoires ou aux facteurs de croissance. Classiquement, PPAR activé se comporte comme un régulateur transcriptionnel direct par fixation sur un PPRE et modulation éventuelle de l’activité d’acétylation des histones (Farrajota *et al.*, 2005). Un cas particulier de chevauchement du PPRE sur l’élément de réponse au facteur de transcription AP-1

(site composite PPRE/AP-1) a également été rapporté (François *et al.*, 2004). Cependant, PPAR activé peut également se comporter comme un régulateur transcriptionnel indirect, soit par détournement de co-activateurs nécessaires à l’activation d’autres facteurs de transcription (Farrajota *et al.*, 2005), soit par séquestration de facteurs de transcription par formation de complexes protéiques comme cela a été démontré pour NF- κ B (Marx *et al.*, 1998; Poynter & Daynes, 1998; Staels *et al.*, 1998), AP-1 (Delevive *et al.*, 2001), NF-AT (Chung *et al.*, 2003), STAT (Shibley & Waxman, 2003) ou Egr-1 (Cheng *et al.*, 2004), ou encore par inhibition de la phosphorylation

de protéines kinases impliquées dans l'activation de ces facteurs de transcription (Desreumaux *et al.*, 2001). Des mécanismes régulateurs indépendants de PPAR γ ont également été rapportés pour l'agoniste naturel 15- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandine J₂ (15d-PGJ₂) (Rossi *et al.*, 2000; Straus *et al.* 2000). Ceci concerne principalement l'inhibition de la voie NF- κ B, qui peut parfois être expliquée par la grande réactivité chimique du cycle cyclopenténone de la 15d-PGJ₂ vis-à-vis des fonctions thiols des cystéines présentes dans ces dimères de facteurs de transcription (Fukushima, 1992).

1.4 Agonistes PPAR

Les PPAR sont considérés comme des modulateurs sensibles aux lipides qui peuvent être activés par des composés endogènes, généralement des acides gras et leurs métabolites, ou des agonistes synthétiques tels que les normolipémiants de la famille des fibrates (Krey *et al.*, 1997) ou les antidiabétiques de la famille des thiazolidinediones (TZDs) (Willson *et al.*, 1996). Cependant, si les ligands synthétiques sont des agonistes de haute affinité pour les sous-types PPAR, avec des constantes d'affinité de l'ordre du nM, les composés naturels demeurent des agonistes PPAR de faible affinité (constantes d'affinité supérieures ou égales au μ M). Cette différence entre les agonistes naturels ou synthétiques est également retrouvée dans leur capacité fonctionnelle dans des tests de transactivation sur des récepteurs chimériques (Willson *et al.*, 2000; Seimandi *et al.*, 2005).

1.4.1 Agonistes endogènes

Les agonistes PPAR endogènes sont majoritairement des eicosanoïdes issus de la biotransformation de l'acide arachidonique (AA) ou de l'acide linoléique (AL) par les lipoxygénases ou les cyclooxygénases. Ainsi, le leucotriène B₄ (LTB₄), produit par biotransformation de l'AA par la 5-lipoxygénase, est un agoniste potentiel de PPAR α (Devchand *et al.*, 1996) bien que l'acide 8S-hydroxyeicosatétraénoïque (8S-HETE), issu de la biotransformation de cet acide gras par la 8-lipoxygénase, ait une meilleure affinité pour ce sous-type (Krey *et al.*, 1997). De même, la prostaglandine A₁ (PGA₁ (Forman *et al.*, 1996)) et la prostacycline (PGI₂ (Gupta *et al.*, 2000)) produites par la voie des cyclooxygénases sont des agonistes préférentiels de PPAR β/δ . Enfin, des métabolites issus de la biotransformation de l'acide linoléique par la 15-lipoxygénase, comme les acides 9- ou 13-hydroxyoctadécadiénoïques (9- ou 13-HODE), et le produit de déshydratation de la prostaglandine D₂, la 15-désoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandine J₂ (15d-PGJ₂), sont des agonistes préférentiels de PPAR γ (Kliwer *et al.*, 1995;

Nagy *et al.*, 1998). Cependant, la plupart des agonistes endogènes, y compris ceux produits par un métabolisme transcellulaire, n'ont qu'une sélectivité limitée pour les sous-types PPAR (Bishop-Bailey & Wray, 2003).

Comme la 15d-PGJ₂ est un agoniste de PPAR γ (voir tableau 1) et qu'elle est également produite par les tissus inflammatoires lors de la phase de résolution d'une inflammation aiguë, elle est supposée agir comme un inhibiteur endogène de la réaction inflammatoire (Gilroy *et al.*, 1999). Cependant, pour séduisante qu'elle soit, cette théorie souffre de plusieurs limites. D'une part, la faible affinité de la 15d-PGJ₂ pour PPAR γ impose que des concentrations importantes de cet agoniste soient présentes pour être efficaces et il n'existe pas de démonstration probante que les quantités produites par l'organisme soient suffisantes (Bell-Parikh *et al.*, 2003). D'autre part, comme les métabolites d'acides gras n'ont pas une sélectivité marquée pour un des sous-types PPAR, leur capacité à moduler la réaction inflammatoire va dépendre de leur cinétique de production, séquentielle ou concomitante, et de leur aptitude à entrer ou non en compétition pour la fixation sur PPAR.

En marge de ces ligands endogènes, certains acides gras poly-insaturés d'origine alimentaire, et plus particulièrement ceux de la famille ω -3, sont également des agonistes naturels de PPAR α et PPAR γ (Krey *et al.*, 1997). Cette propriété pourrait contribuer à leurs effets anti-inflammatoires chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (Calder, 2006) et à la prévention de la destruction cartilagineuse (Curtis *et al.*, 2000), même si la production de métabolites d'acides gras moins inflammatoires, consécutive au changement de composition des phospholipides membranaires, peut également être incriminée (Calder, 2006).

1.4.2 Agonistes synthétiques

Les fibrates, comme le clofibrate, le fénofibrate ou l'acide pyrixinique (Wy-14,643), sont des agonistes synthétiques de PPAR α qui ont été développés par optimisation de propriétés normolipémiantes mises en évidence chez le rongeur bien avant la découverte des PPAR (Krey *et al.*, 1997). Alors que les métabolites actifs du clofibrate et du fénofibrate sont des agonistes mixtes de PPAR α et γ , avec une sélectivité d'environ 10-fois pour PPAR α , le Wy14643 et le GW9578 sont des agonistes synthétiques qui sont de 50 à 500-fois plus sélectifs pour PPAR α que pour les autres sous-types PPAR (Willson *et al.*, 2000). Le GW501516 (parfois référencé sous la forme GW1516) est un agoniste récemment synthétisé (Oliver *et al.*, 2001) qui est 1000-fois plus sélectif pour PPAR β/δ que pour

Tableau 1. Agonistes de PPAR γ étudiés sur les cellules articulaires.

Molécules	Type cellulaire (Références)
Ciglitazone	C (Relic <i>et al.</i> , 2004; Shan <i>et al.</i> , 2004; Shao <i>et al.</i> , 2005)
	FS (Kalajdzic <i>et al.</i> , 2002)
	Ocl (différenciation/activité) (Mbalaviele <i>et al.</i> , 2000; Chan <i>et al.</i> , 2007)
	Obl (maturation) (Jackson & Demer, 2000)
15-désoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandine J ₂	C (Bordji <i>et al.</i> , 2000; Fahmi <i>et al.</i> , 2001; Fahmi <i>et al.</i> , 2002; Sabatini <i>et al.</i> , 2002; Boyault <i>et al.</i> , 2004; Relic <i>et al.</i> , 2004; Shan <i>et al.</i> , 2004; Bianchi <i>et al.</i> , 2005)
	FS (Tsubouchi <i>et al.</i> , 2001; Fahmi <i>et al.</i> , 2002; Kalajdzic <i>et al.</i> , 2002; Cheng <i>et al.</i> , 2004; Moulin <i>et al.</i> , 2005) (Ji <i>et al.</i> , 2001)
	Ocl (différenciation) (Mbalaviele <i>et al.</i> , 2000)
	Obl (différenciation) (Lecka-Czernik <i>et al.</i> , 2002; Maurin <i>et al.</i> , 2005)
Rosiglitazone	C (Boyault <i>et al.</i> , 2001; Fahmi <i>et al.</i> , 2001; Boyault <i>et al.</i> , 2004; François <i>et al.</i> , 2004; Bianchi <i>et al.</i> , 2005; François <i>et al.</i> , 2006)
	FS (Fahmi <i>et al.</i> , 2002; Simonin <i>et al.</i> , 2002; Farrajota <i>et al.</i> , 2005; Moulin <i>et al.</i> , 2005)
	Obl (différenciation) (Lecka-Czernik <i>et al.</i> , 2002)
Troglitazone	C (Bordji <i>et al.</i> , 2000; Boyault <i>et al.</i> , 2001; Boyault <i>et al.</i> , 2004)
	FS (Tsubouchi <i>et al.</i> , 2001; Simonin <i>et al.</i> , 2002; Cheng <i>et al.</i> , 2004; Farrajota <i>et al.</i> , 2005) (Ji <i>et al.</i> , 2001)
	Obl (maturation) (Jackson & Demer, 2000)

C : chondrocytes; FS : fibroblastes synoviaux (synoviocytes de type B); Obl : ostéoblastes; Ocl : ostéoclastes

les autres sous-types (Seimandi *et al.*, 2005), alors que le L165041 n'est que 10-fois plus sélectif pour PPAR β/δ que pour PPAR γ (Willson *et al.*, 2000; Seimandi *et al.*, 2005). Les agonistes synthétiques de PPAR γ incluent les antidiabétiques de la famille des thiazolidinediones (TZDs) ou « glitazones » (voir tableau 1) dont les propriétés insulinosensibilisatrices ont été découvertes par criblage dans des modèles d'insulino-résistance chez le rongeur. Les glitazones ont une sélectivité croissante pour PPAR γ de la troglitazone (jamais commercialisée en France mais retirée du marché dans d'autres pays pour des effets indésirables de type hépatotoxicité) à la pioglitazone puis à la rosiglitazone (Wiesenberg *et al.*, 1998; Willson *et al.*, 2000; Seimandi *et al.*, 2005), même si des composés n'ayant pas une structure thiazolidinedione, comme le GI262570, ont une sélectivité plus de 1000-fois supérieure pour PPAR γ que pour PPAR α et β/δ (Willson *et al.*, 2000).

Comme pour toutes les substances ayant des potentialités thérapeutiques, les concentrations utilisées dans les études *in vitro* doivent être analysées avec un regard critique pour estimer l'intérêt pharmacologique réel des agonistes. Dans plusieurs études sur les cellules articulaires, le Wy14643, choisi comme agoniste de PPAR α , a été utilisé à des concentrations supérieures à 50 μ M (Bordji *et al.*, 2000; Fahmi *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2004), la troglitazone (Bordji *et al.*, 2000; Ji *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2004) ou la rosiglitazone (Bordji *et al.*, 2000; Cheng *et al.*, 2004; Fahmi *et al.*, 2002; Moulin *et al.*, 2005), choisies

comme agonistes de PPAR γ , ont été testées à une concentration supérieure ou égale à 10 μ M, tandis que le GW501516, choisi comme agoniste de PPAR β/δ , l'a été à une concentration variant de 0,1 nM à 100 nM (Moulin *et al.*, 2005). Ces concentrations actives sont élevées eu égard aux constantes d'affinité de ces agonistes pour les récepteurs PPAR chimériques utilisés dans les tests de transactivation (Henke *et al.*, 1998) ou les sous-types surexprimés dans certaines lignées cellulaires (Seimandi *et al.*, 2005), qui sont généralement inférieures à 1 μ M pour le Wy14643 vis-à-vis de PPAR α , 10 nM pour le GW501516 vis-à-vis de PPAR β/δ et à 100 nM pour la rosiglitazone vis-à-vis de PPAR γ . La sélectivité de ces « fortes » concentrations d'agonistes pour un sous-type de PPAR a été validée, à l'aide d'un panel de gènes-cibles, dans des chondrocytes de rat cultivés en billes d'alginate (Poleni *et al.*, 2006). Néanmoins, des effets biologiques dépendants de PPAR ont été rapportés pour des concentrations plus faibles d'agonistes, en l'occurrence 1 μ M de rosiglitazone (François *et al.*, 2004) ou de Wy14643 (François *et al.*, 2006) dans des chondrocytes de lapin cultivés en monocouche. Cette discordance apparente peut être expliquée, au moins en partie, par une certaine spécificité d'espèce dans la capacité de réponse des PPAR à un agoniste donné (Krey *et al.*, 1997) et par des différences dans les méthodologies (activation de gènes traceurs (François *et al.*, 2004) versus expression de gènes cibles (Poleni *et al.*, 2006)) ou les conditions expérimentales (variation de l'environnement péricellulaire (van Osch *et al.*, 1998)

entre des cultures en monocouche (François *et al.*, 2004) versus tridimensionnelle (Poleni *et al.*, 2006) utilisées. On peut néanmoins remarquer que la majorité des effets potentiellement anti-inflammatoires a été observée pour des concentrations élevées d'agonistes PPAR, tandis que la stimulation de la production de l'antagoniste de l'interleukine-1 (IL-1Ra) apparaît dès les faibles concentrations d'agonistes. Ceci suggère que les effets anti-inflammatoires pourraient dépendre majoritairement de la titration de facteurs de transcription par les PPAR activés et que ceci nécessiterait des concentrations plus élevées d'agonistes que l'activation de gènes cibles.

Quel que soit l'agoniste PPAR considéré, le moment auquel il est ajouté au système cellulaire par rapport au stimulus inflammatoire est déterminant pour l'interprétation de ses effets biologiques. Comme les agonistes des récepteurs nucléaires sont des régulateurs transcriptionnels, il est logique que de nombreuses études sur les cellules articulaires aient été réalisées avec un prétraitement par l'agoniste PPAR variant de quelques minutes (Fahmi *et al.*, 2002; Cheng *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2005) à quelques heures (Simonin *et al.*, 2002). Cependant, la co-stimulation par l'agoniste et le stimulus inflammatoire s'est également avérée efficace pour réduire l'expression induite des cytokines pro-inflammatoires (Fahmi *et al.*, 2001; Fahmi *et al.*, 2002; François *et al.*, 2004; Moulin *et al.*, 2005; François *et al.*, 2006) alors que l'effet inhibiteur de la 15d-PGJ₂ sur l'expression induite de la métalloprotéase matricielle 1 (MMP-1, collagénase 1) n'est observable que si l'agoniste est ajouté moins de 4 heures après l'IL-1 (Fahmi *et al.*, 2002). Les rares études ayant comparé les effets des agonistes PPAR γ utilisés en pré-traitement ou en co-stimulation ont d'ailleurs montré un effet inhibiteur comparable sur les réponses cellulaires induites par l'IL-1 (Fahmi *et al.*, 2001), mais une diminution d'efficacité de la 15d-PGJ₂ sur certaines réponses induites par le TGF- β en cas de co-stimulation (Ghosh *et al.*, 2004). L'ensemble de ces données confirme que l'efficacité des agonistes PPAR est maximale s'ils sont ajoutés au système biologique avant le stimulus déclenchant, mais démontre également que leurs potentialités pharmacologiques sont détectables lorsqu'ils sont introduits en même temps que les cytokines pro-inflammatoires.

2 Intérêt des agonistes PPAR en physiopathologie articulaire

2.1 Bases physiopathologiques

2.1.1 Présentation générale : Polyarthrite ou Arthrose ?

L'arthrose est la maladie rhumatismale la plus fréquente, notamment parce que sa fréquence augmente avec l'âge, et elle est devenue un problème

de santé publique avec l'allongement croissant de l'espérance de vie dans les pays avancés (Who Scientific group, 2003). On estime ainsi qu'une prothèse est posée toutes les deux minutes en Europe des suites d'une arthrose sévère (Merx *et al.*, 2003) alors qu'environ 500 000 prothèses de genoux sont posées par an aux États-Unis (2004). Il s'agit d'une pathologie multifactorielle pour laquelle on connaît de très nombreux facteurs de risque comme l'âge, le sexe (principalement pour la localisation digitale), certains facteurs hormonaux ou génétiques (souvent pour les formes destructrices rapides), les traumatismes articulaires ou l'immobilisation prolongée, l'obésité et les contraintes biomécaniques excessives associées à certaines activités professionnelles ou sportives (Wieland *et al.*, 2005). Si l'arthrose a longtemps été considérée comme une maladie exclusive du cartilage, il est désormais admis qu'elle affecte l'ensemble des tissus articulaires avec une inflammation synoviale d'intensité variable, des remaniements osseux à type de géodes d'hyperpression, de condensation de l'os sous-chondral ou de formation d'ostéophytes, et que l'atteinte cartilagineuse est étroitement liée aux modifications affectant les autres tissus. L'apparition de douleurs est également un symptôme classique de l'arthrose, bien qu'il ne soit pas corrélé à la sévérité des lésions articulaires (Wieland *et al.*, 2005).

La polyarthrite rhumatoïde est, quant à elle, la plus fréquente des maladies rhumatismales inflammatoires puisqu'elle concerne environ 0,5 à 1 % de la population mondiale. Si son étiologie demeure inconnue, et plus particulièrement la nature de l'antigène à l'origine de la dérégulation du système immunitaire, on lui connaît des facteurs de prédisposition comme le sexe féminin, l'hérédité ou certains haplotypes HLA (DR4) et de multiples facteurs déclenchants climatiques, psychologiques ou infectieux (Zwerina *et al.*, 2005). Comme pour l'arthrose, la polyarthrite affecte l'ensemble des tissus articulaires, mais il est bien établi que les altérations du tissu osseux (érosions et déminéralisation juxta-articulaire ou diffuse) ou du cartilage (envahissement et destruction) sont la conséquence de leur agression par la membrane synoviale, qui s'organise en un pannus érosif et est le siège d'une intense réaction inflammatoire et immunitaire (Smeets *et al.*, 2003). Il s'agit donc d'une polysynovite destructrice à médiation immune dans laquelle la réaction inflammatoire articulaire (et systémique) est, dans l'immense majorité des cas, beaucoup plus importante qu'au cours du processus arthrosique.

2.1.2 Principaux mécanismes physiopathologiques - Médiateurs communs

Les différences physiopathologiques énoncées précédemment permettent de comprendre que les objectifs

thérapeutiques ne sont pas nécessairement les mêmes dans les deux pathologies. Ainsi, par exemple, la prise en charge symptomatique de la douleur est une approche beaucoup plus développée dans l'arthrose que dans la polyarthrite (Zhang *et al.*, 2008) alors que, à l'inverse, l'immunomodulation n'a été développée que dans la polyarthrite jusqu'à l'avènement récent du rituximab (un anticorps chimérique qui cible l'antigène CD 20 exprimé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures et provoque leur destruction) et de l'abatacept (une protéine recombinante obtenue par fusion du domaine extracellulaire de l'antigène A₄ des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA₄) et du domaine Fc de l'IgG1 humaine qui prévient l'activation des cellules T par blocage de leur co-stimulation par les antigènes CD80 ou CD86 des cellules présentatrices d'antigène) (Smolen *et al.*, 2007). Malgré ces différences, il existe des médiateurs communs aux deux maladies rhumatismales, en particulier parmi ceux qui contribuent à la destruction du cartilage. Il s'agit principalement de quelques cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, de certains de leurs effecteurs comme les prostaglandines ou le monoxyde d'azote (NO), et d'enzymes susceptibles de dégrader la matrice extracellulaire comme les métalloprotéases matricielles (MMPs) ou les agrécanases (ADAMTS) (Pelletier *et al.*, 2001; Rannou *et al.*, 2006). Pour ces médiateurs, c'est principalement l'intensité de leur contribution qui varie entre l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde et les potentialités anti-arthritiques ou anti-arthrosiques des agonistes de PPAR dépendent majoritairement de leur capacité à les moduler.

Le rôle essentiel du TNF α dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde a été démontré depuis de nombreuses années dans les modèles animaux d'arthrite (Van den Berg, 2002), puis confirmé par l'efficacité des thérapeutiques (anticorps chimérique [infiximab] ou humanisé [adalimumab], protéine de fusion d'un récepteur soluble et d'une IgG humaine [étanercept]) visant à sa neutralisation chez l'Homme (Scott & Kingsley, 2006). Si un rôle physiopathologique important a également été attribué à l'IL-1 (Bresnihan *et al.*, 1998), il faut reconnaître que la stratégie thérapeutique basée sur sa neutralisation par l'antagoniste naturel de son récepteur (IL-1Ra) s'est révélée moins efficace que les anti-TNF α chez les patients souffrant de PR (Nixon *et al.*, 2007). Pourtant, l'administration systémique d'IL-1Ra réduit la sévérité de polyarthrites expérimentales (Arend *et al.*, 1998) et sa surexpression synoviale, par transfert de gène, réduit les lésions cartilagineuses dans l'arthrose par section du ligament croisé antérieur chez le chien (Pelletier *et al.*, 1997). De plus, un travail récent étudiant les conséquences d'un croisement d'animaux surexprimant le gène humain du TNF α (ce qui provoque une arthrite spontanée sévère) avec des

animaux déficients en IL-1 vient de démontrer, sans ambiguïté, que l'IL-1 est responsable des effets du TNF α sur le cartilage articulaire au cours d'une polyarthrite expérimentale (Zwerina *et al.*, 2007). Ceci suggère que l'IL-1 est un médiateur essentiel de la dégradation cartilagineuse, qui est commun aux processus arthrosique et polyarthritique. On peut alors supposer que l'échec thérapeutique observé dans la PR résulterait, au moins en partie, de la difficulté d'assurer un excès suffisant (d'au moins cent fois) d'IL-1Ra *in vivo* (Dinarello, 1996) et que, par conséquent, les stratégies visant à diminuer la production d'IL-1 pourraient procurer un effet chondroprotecteur.

Parmi les médiateurs produits précocement au cours de la réaction inflammatoire, les prostaglandines, et plus particulièrement PGE₂ (Martel-Pelletier *et al.*, 2003), et le monoxyde d'azote (NO) (Farrell *et al.*, 1992) sont retrouvés en quantité excessive dans les articulations pathologiques. Les effets de PGE₂ sur le cartilage varient avec le degré de différenciation des chondrocytes, mais il est généralement admis qu'elle peut contribuer à la formation d'une matrice extracellulaire altérée (Lowe *et al.*, 1996; Pelletier *et al.*, 2001; Sadowski & Steinmeyer, 2001; Clark *et al.*, 2005), à l'entretien de l'inflammation synoviale (Faour *et al.*, 2001; Inoue *et al.*, 2002; Martel-Pelletier *et al.*, 2003) et à une accélération du renouvellement de la matrice osseuse (Yoshida *et al.*, 2002; Kobayashi *et al.*, 2005). Le NO a des effets articulaires qui sont souvent complémentaires de ceux de PGE₂ et concourent à la pérennisation de la synovite et à la dégradation des tissus de soutien (Scher *et al.*, 2007). Par exemple, il diminue la biosynthèse des composants spécifiques du cartilage par les chondrocytes, perturbe les interactions cellule-matrice en interférant avec la signalisation dépendante des intégrines, augmente la sensibilité des chondrocytes (particulièrement adaptés à leur environnement anaérobie) au stress oxydant, et favorise leur mort cellulaire programmée (Jang & Murrell, 1998). Certains de ces effets sont dépendants de la formation de peroxyde d'azote (ONOO⁻) (Pacquelet *et al.*, 2002), obtenu par réaction du NO avec l'anion superoxyde (O₂⁻), qui peut également stimuler l'activité de COX-2, et donc augmenter la biosynthèse stimulée de PGE₂, en jouant le rôle de peroxyde nécessaire à l'initiation de la catalyse enzymatique (Landino *et al.*, 1996). La réduction de la production systémique de NO, par des inhibiteurs sélectifs (Pelletier *et al.*, 1998) ou non (Stefanovic-Racic *et al.*, 1994) de la NO synthase inductible, a d'ailleurs conduit à une diminution de la sévérité des lésions articulaires dans certains modèles animaux de polyarthrite (Stefanovic-Racic *et al.*, 1994) ou d'arthrose (Pelletier *et al.*, 2001).

Les métalloprotéases matricielles (MMPs) jouent un rôle majeur dans la dégradation du cartilage au cours de l'arthrose (Goldring, 2000) ou de

la polyarthrite rhumatoïde (Rannou *et al.*, 2006), même si les potentialités thérapeutiques prometteuses de leurs inhibiteurs dans les modèles animaux (Brewster *et al.*, 1998; Janusz *et al.*, 2001) n'ont pas nécessairement été confirmées chez les patients arthrosiques (Close, 2001) ou ont été limitées par des effets indésirables graves lors de leur utilisation à visée antitumorale (Shaw *et al.*, 2000). Parmi les MMPs, la stromélysine-1 (MMP-3) contribue activement à la dégradation de l'agrécan (Caterson *et al.*, 2000), les collagénases-1 (MMP-1) et -3 (MMP-13) à celle des collagènes spécifiques (Reboul *et al.*, 1996), tandis que les gélatinases (MMP-2 and -9) pourraient jouer un rôle complémentaire parce qu'elles ont moins de spécificité de substrat pour un constituant précis de la matrice extracellulaire et contribuent volontiers à la dégradation des débris de cartilage (Imai *et al.*, 1997).

Les ADAMTS (*A Disintegrin And a Metalloprotease domain with Thrombospondin motifs*) (Porter *et al.*, 2005) sont des métalloprotéases dont l'activité dégradative s'exerce, pour certaines d'entre elles (principalement ADAMTS-1, -4 ou -5), sur l'agrécan qu'elles coupent dans son domaine interglobulaire en un site distinct de celui de MMP-3 (Jones & Riley, 2005). Ceci a conduit à leur dénomination d'agrécanases (agrécanase-1 pour ADAMTS-4 et -2 pour ADAMTS-5) (Nagase & Kashiwagi, 2003). Les ADAMTS sont toutes exprimées dans le cartilage articulaire, à l'exception d'ADAMTS-7 et -8, et leur profil d'expression est modifié dans le cartilage arthrosique (Jones & Riley, 2005). Le rôle physiopathologique d'ADAMTS-4 ou ADAMTS-5 a notamment été exploré chez des animaux déficients en l'une ou l'autre des enzymes (Glasson *et al.*, 2004; Glasson *et al.*, 2005), avec la démonstration que seule la suppression d'ADAMTS-5 est capable de prévenir l'apparition des lésions arthrosiques expérimentales chez la souris. Leur contribution respective dans la dégradation du cartilage humain (mais également porcin ou bovin) reste cependant sujette à caution car il existe une spécificité d'espèce notable avec la souris dans la régulation de l'expression d'ADAMTS-4 par l'IL-1 (Bondeson *et al.*, 2008).

2.2 Effet des agonistes PPAR sur les gènes de l'inflammation

2.2.1 Cytokines pro-inflammatoires

Comme dans les cellules de l'infiltrat inflammatoire (Ricote *et al.*, 1998; Jiang *et al.*, 1998), les agonistes synthétiques de PPAR γ diminuent la production de TNF α provoquée par une endotoxine bactérienne (Simonin *et al.*, 2002) ou celle d'IL-1 β provoquée par l'IL-1 elle-même (Moulin *et al.*, 2005) dans les fibroblastes synoviaux. De même, la 15d-PGJ₂ (Ji

et al., 2001) ou la troglitazone (Yamasaki *et al.*, 2002) diminuent la production spontanée de cytokines pro-inflammatoires par les fibroblastes synoviaux de patients arthrosiques ou polyarthritiques ou celle stimulée par un ester de phorbol dans les cellules macrophagiques THP-1 (Meier *et al.*, 2002). Une diminution des taux circulants de TNF α et d'IL-1 β a d'ailleurs été rapportée chez les animaux polyarthritiques traités par des TZDs (Cuzzocrea *et al.*, 2003; Tomita *et al.*, 2006). Cet effet anticytokine est associé à une inhibition de la signalisation dépendante de NF- κ B dans les fibroblastes synoviaux (Ji *et al.*, 2001; Simonin *et al.*, 2002) ou les chondrocytes (Boyault *et al.*, 2001), et à une moindre phosphorylation d'I- κ B (inhibiteur de NF- κ B dont la forme phosphorylée est dégradée par le protéasome) dans les tissus articulaires inflammatoires (Shiojiri *et al.*, 2002). Récemment, le fénofibrate, agoniste de PPAR α , s'est également avéré capable de diminuer la dégradation d'I- κ B provoquée par l'IL-1 β dans les fibroblastes synoviaux (Okamoto *et al.*, 2005). L'ensemble de ces données est en faveur d'une contribution importante, bien que non exclusive, de l'inhibition de la voie NF- κ B dans les effets suppresseurs des agonistes de PPAR sur l'expression des cytokines pro-inflammatoires. La diminution de la production d'IL-2 ou d'interféron γ par les lymphocytes T, ou de celle d'IL-12 par les cellules dendritiques (Szeles *et al.*, 2007), pourrait également contribuer aux effets anti-inflammatoires observés lorsque la pathologie articulaire intègre une dérégulation du système immunitaire.

2.2.2 Cytokines anti-inflammatoires

Bien qu'il ne s'agisse pas de leur propriété pharmacologique majeure, les agonistes de PPAR sont également capables de stimuler la production de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra) dans les fibroblastes synoviaux (Moulin *et al.*, 2005), les chondrocytes (François *et al.*, 2006) ou les macrophages THP-1 (Meier *et al.*, 2002). Cet effet est d'intensité variable entre les types cellulaires ou selon les conditions expérimentales (Meier *et al.*, 2002; Moulin *et al.*, 2005), mais il suggère que les agonistes de PPAR γ pourraient corriger le déséquilibre de la balance entre l'IL-1 β et l'IL-1Ra vers un état moins inflammatoire (François *et al.*, 2005). Ceci est intéressant dans le contexte de la polyarthrite rhumatoïde au cours de laquelle un excès de la production d'IL-1 par rapport à celle d'IL-1Ra a été décrit dans les fibroblastes synoviaux (Firestein *et al.*, 1994). Cependant, la stimulation de la production d'IL-1Ra par les glitazones a été rapportée comme dépendante de l'activation de PPAR β/δ dans les fibroblastes synoviaux (Moulin *et al.*, 2005) ou de PPAR α dans les chondrocytes (François *et al.*, 2006), ce qui suggère une contribution variable des sous-types selon le type cellulaire et/ou les conditions expérimentales.

Dans les chondrocytes, la stimulation de la production d'IL-1Ra a également été impliquée dans l'effet inhibiteur d'agonistes de PPAR α sur l'expression stimulée de métalloprotéinases matricielles (MMPs), même si le mécanisme incriminé demeure inconnu (François *et al.*, 2006).

2.2.3 Cascade inductible de l'acide arachidonique

Dans les fibroblastes synoviaux (Stichtenoth *et al.*, 2001) et les chondrocytes (Kojima *et al.*, 2004), la biosynthèse stimulée de PGE₂ dépend majoritairement du couplage fonctionnel entre 2 enzymes inductibles, la cyclooxygénase-2 (COX-2) et la prostaglandine E synthase-1 membranaire (mPGES-1). Les agonistes de PPAR γ ne stimulent pas la biosynthèse basale de PGE₂ (Bianchi *et al.*, 2005) bien qu'ils augmentent l'expression de COX-2, dont le promoteur possède un PPRE consensus (Meade *et al.*, 1999). En revanche, ils diminuent la synthèse de PGE₂ provoquée par les cytokines pro-inflammatoires en réduisant plus efficacement l'expression de mPGES-1 que celle de COX-2 dans les fibroblastes synoviaux (Cheng *et al.*, 2004) ou les chondrocytes (Boyault *et al.*, 2001; Bianchi *et al.*, 2005). Ainsi, la 15d-PGJ₂ a un rôle ambivalent sur la cascade de biotransformation de l'acide arachidonique dans les chondrocytes de patients arthrosiques (Fahmi *et al.*, 2002), même si la contribution de PPAR γ dans ses effets semble varier selon l'espèce considérée (Bianchi *et al.*, 2005).

La régulation transcriptionnelle de COX-2 et de mPGES-1 par les cytokines pro-inflammatoires fait intervenir des voies de signalisation complémentaires, mais distinctes (Cheng *et al.*, 2004; Masuko-Hongo *et al.*, 2004), que les agonistes de PPAR γ inhibent respectivement en interférant avec l'activité histone acétylase de la protéine co-activatrice p300 (Farrajota *et al.*, 2005) ou en séquestrant le facteur de transcription Egr-1 (*Early growth response factor-1*) (Cheng *et al.*, 2004). Dans les chondrocytes de rat, la voie de signalisation NF- κ B a également été impliquée dans la régulation transcriptionnelle de mPGES-1 par les agonistes de PPAR γ (Bianchi *et al.*, 2005), même si une régulation indirecte ne peut pas être exclue puisque NF- κ B est également capable de réguler l'expression de Egr-1 (Thyss *et al.*, 2005). Ces résultats démontrent que les agonistes de PPAR γ inhibent plusieurs étapes successives de la biotransformation de l'acide arachidonique et restent cohérents avec l'hypothèse selon laquelle certains métabolites d'acides gras produits en situation inflammatoire pourraient exercer un rétrocontrôle négatif sur la biosynthèse stimulée des prostaglandines par les cellules articulaires (Tsubouchi *et al.*, 2001).

Il existe également un paradoxe entre la biosynthèse stimulée des prostaglandines et sa

modulation par les agonistes de PPAR en ce sens que certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui sont par définition des inhibiteurs de COX-2 (Jouzeau *et al.*, 1997), peuvent se comporter comme des agonistes des sous-types PPAR α ou γ dans les tests de transactivation (Lehmann *et al.*, 1997). Par ailleurs, le sulfure de sulindac, métabolite actif du sulindac, est un antagoniste de PPAR β/δ et cette propriété pourrait participer à ses propriétés antiprolifératives sur les lignées de cellules colorectales (He *et al.*, 1999). La pertinence thérapeutique de ces effets reste cependant très incertaine car la modulation des PPAR a été observée à des concentrations d'AINS très nettement supérieures à celles inhibant l'activité de COX-2 dans les chondrocytes (Blanco *et al.*, 1999) ou les fibroblastes synoviaux (Yamazaki *et al.*, 2002). De plus, le faible potentiel activateur des AINS sur les PPARs ne compense pas forcément le déficit d'activation provoqué par la diminution des prostaglandines secondaire à l'inhibition de COX-2 (Bishop-Bailey & Wray, 2003). Enfin, en présence de cellules inflammatoires, l'effet agoniste des AINS sur les PPARs pourrait être négligeable devant celui de métabolites produits de façon exagérée par la 5-lipoxygénase en situation de blocage des COXs (Huang *et al.*, 1999) (*cf.* § 1.4.1).

2.2.4 Cascade inductible du monoxyde d'azote

Dans les cellules articulaires, l'IL-1 et le TNF α sont également responsables de la production stimulée de monoxyde d'azote (NO), par augmentation de l'expression de la NO synthase inductible (iNOS ou NOS₂) (Stadler *et al.*, 1991; Palmer *et al.*, 1993). Dans les synoviocytes de rats stimulés par une endotoxine bactérienne (Simonin *et al.*, 2002) ou les chondrocytes de rat stimulés par l'IL-1 (Bordji *et al.*, 2000; Ji *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2004), la 15d-PGJ₂ et la troglitazone diminuent l'expression induite d'iNOS et/ou la production stimulée de NO. Des résultats comparables ont été observés pour la 15d-PGJ₂ et la rosiglitazone dans des chondrocytes humains stimulés par l'IL-1 β ou le TNF α ou l'IL-17, et la diminution de l'activité transcriptionnelle d'iNOS était associée à une diminution des voies de signalisation AP-1 et NF- κ B (Fahmi *et al.*, 2001). Chez des animaux polyarthritiques (*cf.* § 2.4.1), l'administration de TZDs a diminué l'expression d'iNOS dans les articulations inflammatoires (Cuzzocrea *et al.*, 2002; Shiojiri *et al.*, 2002; Cuzzocrea *et al.*, 2003) ainsi que la formation de nitrotyrosines (Shiojiri *et al.*, 2002), qui témoigne indirectement de la formation de peroxy-nitrite. Une diminution d'expression d'iNOS a également été rapportée dans le cartilage tibial de chiens arthrosiques traités par la pioglitazone (Boileau *et al.*, 2007). Dans ces modèles animaux, la moindre activation de la voie

inductible du NO était associée à une diminution de la signalisation dépendante de NF- κ B (Boileau *et al.*, 2007) et à une réduction de la sévérité des lésions articulaires.

2.3 Effets des agonistes PPAR sur les enzymes dégradant la matrice extracellulaire

2.3.1 Métalloprotéases matricielles (MMPs)

De nombreux travaux ont démontré que les agonistes de PPAR γ diminuent l'expression induite et l'activité de MMP-1 dans des fibroblastes synoviaux (Fahmi *et al.*, 2002) ou des chondrocytes (François *et al.*, 2004) stimulés par l'IL-1. Cette répression transcriptionnelle est consécutive à une diminution de la fixation du facteur de transcription AP-1 sur l'ADN (Fahmi *et al.*, 2002) et celle-ci résulterait d'un chevauchement entre le PPRE et l'élément de réponse à AP-1 dans le promoteur de MMP-1 (François *et al.*, 2004) (*cf.* § 1.3). Le clofibrate, agoniste de PPAR α , diminue également l'expression induite de MMP-1, ainsi que celles de MMP-3 ou -13, dans des chondrocytes de lapin stimulés par l'IL-1 β (François *et al.*, 2006), mais cet effet dépendrait de la production de la forme soluble de l'IL-1Ra (*cf.* § 1.2.2).

Dans les chondrocytes humains, les agonistes de PPAR γ diminuent également l'expression et l'activité de MMP-13 induites par l'IL-1 β , en prévenant l'activation des voies de signalisation dépendantes des facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B (Fahmi *et al.*, 2001). Ce résultat est à rapprocher de la réduction du nombre de chondrocytes exprimant MMP-13 (Kobayashi *et al.*, 2005) ou NF- κ B (Boileau *et al.*, 2007) dans le cartilage d'animaux arthrosiques traités par pioglitazone (*cf.* § 1.4.2). Une diminution d'expression de MMP-13 par les acides gras de type n-3 PUFAs a également été rapportée dans des explants de cartilage arthrosiques humains stimulés par l'IL-1 (Curtis *et al.*, 2000), même si la contribution des PPAR n'a pas été démontrée dans cette expérience.

Enfin, sur des explants de cartilage de rat stimulés par l'IL-1 β , le GI262570, un des agonistes ayant la plus forte sélectivité pour PPAR γ (Willson *et al.*, 2000), a diminué l'expression de MMP-3 et -9 et celle l'épitope VDIPEN généré par le clivage du domaine interglobulaire de l'agrécane par les MMPs (Sabatini *et al.*, 2002). Avec les mêmes limites d'interprétation que celles énoncées précédemment, les acides gras de type n-3 PUFAs diminuent également l'expression de MMP-3 et la perte en glycosaminoglycanes induites par l'IL-1 dans des explants de cartilage arthrosique (Curtis *et al.*, 2000). De même, la troglitazone diminue l'expression spontanée de MMP-3 et l'activité gélatino lytique de fibroblastes synoviaux provenant de patients rhumatoïdes (Yamasaki *et al.*, 2002).

L'ensemble de ces données montre que les agonistes de PPAR, et plus particulièrement ceux du sous-type γ , limitent l'expression et les effets cataboliques des MMPs, ce qui suggère qu'ils pourraient limiter la dégradation du cartilage en situation pathologique.

2.3.2 Agrécanases (ADAMTS)

A la différence des MMPs, il existe très peu de données publiées sur les potentialités des agonistes de PPAR vis-à-vis des agrécanases. Dans une étude sur des explants de cartilage de rat stimulés par l'IL-1, le GI262570 (agoniste de PPAR γ) (Willson *et al.*, 2000) a diminué l'expression de l'épitope NITEGE généré par le clivage du domaine interglobulaire de l'agrécane par les agrécanases (Sabatini *et al.*, 2002). Une diminution de l'expression d'ADAMTS-5 a également été rapportée dans le cartilage de chiens arthrosiques traités par pioglitazone (Boileau *et al.*, 2007), même s'il n'est pas possible d'établir s'il s'agit d'un effet inhibiteur direct de l'agoniste sur l'expression de cette enzyme ou de la conséquence d'une diminution d'expression de l'IL-1 (voir § 1.4.2). Les potentialités des agonistes PPAR sur cette famille d'enzymes sont donc nettement moins bien établies que sur les MMPs.

2.4 Effets des agonistes PPAR dans les modèles animaux

2.4.1 Polyarthrites expérimentales

Plusieurs agonistes de PPAR γ , incluant la 15d-PGJ₂ et les TZDs, se sont avérés capables de diminuer la sévérité des lésions articulaires dans des polyarthrites induites expérimentalement par l'adjuvant complet de Freund chez le rat (Kawahito *et al.*, 2000; Okamoto *et al.*, 2005; Koufany *et al.*, 2008) ou la souris (Shiojiri *et al.*, 2002) ou par le collagène de type II hétérologue chez la souris (Cuzzocrea *et al.*, 2002; Cuzzocrea *et al.*, 2003; Tomita *et al.*, 2006). Une efficacité comparable a été rapportée avec le fénofibrate, agoniste de PPAR α (Okamoto *et al.*, 2005). Cet effet antiarthritique est lié à une réduction de la synovite avec diminution de l'expression tissulaire de certaines cytokines (IL-1 β , TNF α) (Cuzzocrea *et al.*, 2002; Shiojiri *et al.*, 2002; Cuzzocrea *et al.*, 2003; Koufany *et al.*, 2008), de chimiokines (MCP-1) (Tomita *et al.*, 2006), du facteur ostéoclastogénique RANKL (Tomita *et al.*, 2006), de gènes inductibles (COX-2, NOS₂) produisant des métabolites pro-inflammatoires (Cuzzocrea *et al.*, 2002; Shiojiri *et al.*, 2002; Cuzzocrea *et al.*, 2003), et s'accompagne d'une diminution du stress oxydatif (Cuzzocrea *et al.*, 2002; Cuzzocrea *et al.*, 2003). Des données contradictoires ont cependant été rapportées à propos de l'impact des agonistes de

PPAR γ sur la viabilité des fibroblastes synoviaux (Kawahito *et al.*, 2000; Shiojiri *et al.*, 2002).

L'amélioration des symptômes a été observée lorsque les agonistes ont été administrés dès le jour de la sensibilisation des animaux (Shiojiri *et al.*, 2002; Tomita *et al.*, 2006; Koufany *et al.*, 2008), pendant l'expansion du processus immunologique (Kawahito *et al.*, 2000; Okamoto *et al.*, 2005) ou même lorsque l'arthrite est déjà déclarée (Cuzzocrea *et al.*, 2002; Cuzzocrea *et al.*, 2003). Cependant, l'administration « préventive » procurait les résultats les plus probants. Les études radiographiques et histologiques (Cuzzocrea *et al.*, 2002; Shiojiri *et al.*, 2002; Cuzzocrea *et al.*, 2003; Koufany *et al.*, 2008) ont également montré une diminution des érosions osseuses chez les animaux traités par les agonistes de PPAR γ et l'analyse par absorptiométrie biphotonique a confirmé la réduction de la perte osseuse inflammatoire par les TZDs (Koufany *et al.*, 2008). Parmi les mécanismes susceptibles de participer à cet effet protecteur osseux, on citera la diminution de l'activation de la voie NF- κ B (Shiojiri *et al.*, 2002), puisque ceci s'accompagne d'une réduction de l'ostéoclastogénèse (Jimi *et al.*, 2004), et la prévention de la différenciation ostéoclastique, dépendant de RANKL, à partir des précurseurs médullaires (Tomita *et al.*, 2006; Chan *et al.*, 2007). Ce résultat mérite une attention particulière puisque les agonistes de PPAR γ ont, à l'inverse, des propriétés ostéopéniantes dans certains modèles de diabète de type 2 parce qu'ils favoriseraient la différenciation des précurseurs médullaires vers les adipocytes plutôt que vers les ostéoblastes (Ali *et al.*, 2005). On peut donc émettre l'hypothèse que l'impact des TZDs sur le tissu osseux serait étroitement dépendant du degré d'inflammation (Koufany *et al.*, 2008) et qu'il pourrait n'être bénéfique qu'en situation de réaction inflammatoire intense.

2.4.2 Arthroses expérimentales

Les potentialités pharmacologiques des agonistes de PPAR n'ont été étudiées que pour le sous-type γ et dans deux modèles animaux de gonarthrose induite par une instabilité articulaire : la ménisectomie chez le cobaye (Kobayashi *et al.*, 2005) et la section du ligament croisé antérieur (LCA) chez le chien (Boileau *et al.*, 2007). Dans ces deux modèles, l'administration de pioglitazone, dès le jour de l'opération chirurgicale ou son lendemain, a diminué l'étendue et la sévérité des lésions cartilagineuses (fibrillation, fissures, hypocellularité, perte de glycosaminoglycanes) mesurées après 4 (Kobayashi *et al.*, 2005) ou 8 (Boileau *et al.*, 2007) semaines d'évolution. Il n'existait cependant pas de réduction de la taille des ostéophytes (Kobayashi *et al.*, 2005; Boileau *et al.*, 2007), ni de modification

du remodelage de l'os sous-chondral (Boileau *et al.*, 2007).

La prévention des lésions cartilagineuses a été associée à une diminution du pourcentage de chondrocytes exprimant l'IL-1 β (Kobayashi *et al.*, 2005), iNOS (Boileau *et al.*, 2007) ou les enzymes capables de dégrader la matrice extracellulaire, comme les MMP-1 (Boileau *et al.*, 2007) ou -13 (Kobayashi *et al.*, 2005), et l'ADAMTS-5 (Boileau *et al.*, 2007). Dans le même temps, il existait, dans le cartilage arthrosique, une réduction significative de plusieurs voies de signalisation (ERK $_{1/2}$, p38-MAPK ou NF- κ B) impliquées dans les processus inflammatoires (Boileau *et al.*, 2007). Ces résultats suggèrent que les effets « chondroprotecteurs » de la pioglitazone pourraient résulter d'un effet anti-inflammatoire dans lequel l'inhibition de la signalisation dépendante de l'IL-1 jouerait un rôle important. Comme, dans certaines études cliniques, le diabète de type 2 apparaît comme un facteur susceptible de favoriser le développement d'une arthrose des membres inférieurs (Sturmer *et al.*, 2001), on peut supposer que, chez les patients diabétiques souffrant d'arthrose, les glitazones pourraient prévenir la destruction du cartilage à la fois en rétablissant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires.

3 Limites des agonistes PPAR en physiopathologie articulaire

3.1 Contribution des sous-types PPAR dans les effets des agonistes

Parmi les nombreux effets anti-inflammatoires des agonistes de PPAR, un certain nombre sont à verser au crédit de mécanismes indépendants de l'activation des sous-types des récepteurs ou de l'activation d'un sous-type différent de celui qui était ciblé. Ces phénomènes ont été abondamment décrits pour la 15d-PGJ $_2$, qui est capable d'inhiber la voie du facteur de transcription NF- κ B (Boyault *et al.*, 2001; Boyault *et al.*, 2004) en raison de sa grande réactivité chimique (*cf.* § 1.3 et 1.4.1). Ainsi, la 15d-PGJ $_2$ peut prévenir l'activation de NF- κ B en se fixant de façon covalente sur la sous-unité IKK β du complexe IKK et en prévenant sa phosphorylation (Rossi *et al.*, 2000), ou en modifiant le domaine de liaison à l'ADN de la sous-unité p65 des dimères NF- κ B (Straus *et al.*, 2000). De la même façon, la 15d-PGJ $_2$ peut se fixer directement sur le facteur de transcription c-Jun et inhiber secondairement la fixation des dimères AP-1 sur l'ADN (Perez-Sala *et al.*, 2003). D'autre part, certains effets observés avec des concentrations élevées d'agonistes synthétiques de PPAR (*cf.* § 1.4.2) soulèvent le problème de la contribution respective des sous-types. En effet, la sélectivité de fixation d'un agoniste sur un

sous-type décroît avec l'augmentation de sa concentration, ce qui peut conduire à un effet dépendant du sous-type le plus abondamment exprimé dans le système cellulaire. Ainsi, à la concentration de 10 μM , la rosiglitazone a potentialisé la production d'IL-1Ra dans des fibroblastes synoviaux stimulés par l'IL-1 par un mécanisme dépendant de PPAR β/δ (sous-type dont l'expression n'est pas affectée par l'IL-1) et non de PPAR γ (sous-type dont l'expression est fortement réprimée par l'IL-1) (Moulin *et al.*, 2005).

3.2 Rôle de l'immunosuppression dans les effets anti-arthritiques des agonistes PPAR γ

Comme nous l'avons mentionné précédemment (voir § 1.4.1), les effets anti-arthritiques les plus importants ont été observés lorsque les agonistes de PPAR γ ont été administrés dès le jour de la sensibilisation des animaux contre l'antigène déclenchant : parois de mycobactéries (Shiojiri *et al.*, 2002; Koufany *et al.*, 2008) ou collagène natif de type II (Tomita *et al.*, 2006). Compte tenu de l'expression du sous-type γ dans les cellules du système immunitaire (voir § 1.2), on peut se demander si une réduction de la réponse immunitaire ne pourrait pas contribuer aux effets anti-arthritiques de ces agonistes (Szeles *et al.*, 2007). En effet, la stimulation des cellules dendritiques par des agonistes de PPAR γ diminue leur capacité de présentation de l'antigène et de déclenchement des réponses lymphocytaires T alors que, réciproquement, l'invalidation sélective de PPAR γ dans ces cellules s'accompagne d'une réponse immunitaire exacerbée (Klotz *et al.*, 2007). Bien que l'incidence de la polyarthrite par adjuvant ne soit pas modifiée chez les rats traités (Koufany *et al.*, 2008), l'administration « préventive » d'agonistes de PPAR γ a retardé l'apparition des manifestations cliniques chez les souris développant une arthrite au collagène hétérologue (Tomita *et al.*, 2006). Cet effet s'accompagnait d'une diminution des taux circulants d'anticorps anti-collagène et d'une réduction de la prolifération des lymphocytes T spléniques en réponse au collagène de type II (Tomita *et al.*, 2006). Même si les mécanismes immunologiques impliqués sont différents entre les deux modèles (Kannan *et al.*, 2005), ce résultat démontre que les agonistes de PPAR γ ont des propriétés immunomodulatrices qui sont suffisantes pour contribuer à une surestimation de leurs potentialités anti-inflammatoires, même si elles ne sont pas comparables avec celles des immunosuppresseurs (Williams *et al.*, 1998).

3.3 Effets des agonistes PPAR γ sur la réponse aux facteurs de croissance

Le TGF- β (*Transforming growth factor*) a un rôle physiopathologique complexe, car il peut favoriser

la prolifération des fibroblastes synoviaux (Sporn & Roberts, 1989), stimuler la biosynthèse chondrocytaire des constituants de la matrice extracellulaire (Hauselmann *et al.*, 1992), neutraliser de nombreux effets cataboliques des cytokines pro-inflammatoires (van Beuningen *et al.*, 1994), mais également promouvoir la formation des ostéophytes (van Beuningen *et al.*, 1998). Dans les chondrocytes, les agonistes de PPAR α , β/δ ou γ ont supprimé l'effet stimulant du TGF- β sur l'expression de l'agrécan et la biosynthèse des protéoglycanes, par des mécanismes impliquant une diminution de la phosphorylation de ERK $_{1/2}$ et de la biosynthèse stimulée des prostaglandines (Poleni *et al.*, 2006). Cet effet est cohérent avec la diminution de synthèse des composants matriciels provoquée par les agonistes de PPAR γ ou α (Zheng *et al.*, 2002; Ghosh *et al.*, 2004; Burgess *et al.*, 2005), qui contribue à leurs propriétés antifibrotiques dans le poumon, le rein ou le foie (Michalik & Wahli, 2006). On ignore actuellement si l'effet inhibiteur des agonistes de PPAR γ vis-à-vis du TGF- β est comparable à celui qu'ils exercent sur les cytokines pro-inflammatoires, de sorte qu'il est difficile d'extrapoler les conséquences de cette propriété dans un contexte pathologique où cytokines et TGF- β co-existent. Néanmoins, ces résultats suggèrent que les agonistes de PPAR pourraient interférer avec la différenciation ou la régulation du phénotype chondrocytaire puisque ces phénomènes sont étroitement régulés par le TGF- β (Li *et al.*, 2005).

3.4 Agonistes PPAR γ et apoptose chondrocytaire

Dans de nombreux types cellulaires, l'activation de PPAR γ module l'apoptose avec des conséquences parfois opposées selon le type cellulaire ou les conditions expérimentales (Fuenzalida *et al.*, 2007; Lin *et al.*, 2007), y compris dans les fibroblastes synoviaux (Kawahito *et al.*, 2000; Shiojiri *et al.*, 2002; Yamasaki *et al.*, 2002). Si l'effet antiprolifératif associé à l'augmentation de la mort cellulaire programmée ouvre des perspectives thérapeutiques pour l'inflammation synoviale, il n'en est pas de même dans le cartilage articulaire mature qui est paucicellulaire et est incapable de se régénérer en raison de l'absence d'afférence vasculaire. De plus, une augmentation de l'apoptose chondrocytaire a été rapportée dans le cartilage pathologique (Blanco *et al.*, 1998) et ceci est considéré comme un événement pathogénique important du processus arthrosique (Kim & Blanco, 2007). Dans les chondrocytes matures, la 15d-PGJ $_2$ a favorisé la mort cellulaire programmée par un mécanisme PPAR γ -dépendant (Shan *et al.*, 2004) mais, inversement, a prévenu l'apoptose induite par le Bay 11-7085, un inhibiteur de NF- κB , par un mécanisme impliquant une diminution de la phosphorylation de ERK $_{1/2}$ (Relic *et al.*, 2004). Dans les chondrocytes du cartilage de

croissance, la ciglitazone, un agoniste synthétique de PPAR γ , a bloqué la différenciation terminale induite expérimentalement par une hormone thyroïdienne et provoqué une apoptose en diminuant l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (Shao *et al.*, 2005). L'ensemble de ces résultats suggère que les agonistes de PPAR γ auraient un effet plutôt délétère sur la viabilité chondrocytaire, même si aucune augmentation de l'apoptose n'a été rapportée dans le cartilage d'animaux arthrosiques traités par la pioglitazone (Kobayashi *et al.*, 2005; Boileau *et al.*, 2007) (voir § 1.4.2). Comme les agonistes de PPAR γ diminuent l'expression d'iNOS dans les cellules articulaires (voir § 1.2.4) et que le NO est un médiateur contribuant activement à l'apoptose chondrocytaire (voir § 1.2) (Hashimoto *et al.*, 1998), on ne peut pas exclure que leur impact sur la viabilité cellulaire puisse dépendre du degré d'inflammation tissulaire.

3.5 Posologies efficaces et effets indésirables

Les effets anti-arthritiques des agonistes de PPAR γ (Kawahito *et al.*, 2000; Okamoto *et al.*, 2005; Tomita *et al.*, 2006; Koufany *et al.*, 2008) ou de PPAR α (Okamoto *et al.*, 2005) et la plupart de leurs effets anti-arthrosiques (Kobayashi *et al.*, 2005) ont été obtenus à des posologies excessives par rapport à celles nécessaires au rétablissement de l'insulinosensibilité dans les mêmes espèces animales. Un effet dépendant de la dose a été rapporté dans plusieurs études (Kobayashi *et al.*, 2005) mais certains résultats ont été obtenus avec la 15d-PGJ₂ (Kawahito *et al.*, 2000; Cuzzocrea *et al.*, 2002), dont on sait qu'elle peut agir indépendamment de PPAR γ (voir § 1.4.1 et 3.1), ou en administrant les glitazones par voie injectable (Kawahito *et al.*, 2000; Cuzzocrea *et al.*, 2002), ce qui n'est pas justifié d'un point de vue pharmacocinétique. Les faibles posologies, compatibles avec un effet antidiabétique, ont été inefficaces dans plusieurs modèles d'arthrite (Kobayashi *et al.*, 2005; Koufany *et al.*, 2008) ou d'arthrose (Kobayashi *et al.*, 2005), et le rapport de dose entre les posologies anti-inflammatoires ou insulinosensibilisatrices a été estimé à plus de 100-fois pour la troglitazone (Kawahito *et al.*, 2000). La nécessité de ces fortes posologies d'agonistes pose d'ailleurs le problème de leur spécificité d'action aux doses efficaces et du risque éventuel d'effets indésirables. Une seule étude a démontré que, aux posologies anti-arthritiques, la pioglitazone activait sélectivement des gènes cibles de PPAR γ , comme l'adiponectine, dans le tissu adipeux sans activer des gènes cibles de PPAR α dans le foie (Koufany *et al.*, 2008). Dans toutes les autres études, aucune preuve, directe ou indirecte, de l'implication des sous-types PPAR n'a été apportée, puisque la seule

démonstration d'une réversion de l'effet de la rosiglitazone par le bisphénol A diglycidyl éther (BADGE, un antagoniste peu sélectif de PPAR γ (Seimandi *et al.*, 2005), a été rapportée dans un modèle d'inflammation aiguë péri-articulaire (Cuzzocrea *et al.*, 2004). En termes d'effets indésirables, les fortes posologies de troglitazone n'ont pas provoqué d'hépatotoxicité chez les animaux polyarthritiques (Kawahito *et al.*, 2000) alors que l'activation de PPAR γ par la pioglitazone a pu conduire à un excès de différenciation adipocytaire (Schoonjans *et al.*, 1996) contribuant à la prise d'adiposité observée chez les animaux traités (Koufany *et al.*, 2008). Même si elle n'a été décrite qu'une seule fois dans les modèles animaux d'arthropathie, cette prise d'adiposité sous-cutanée rappelle celle décrite classiquement chez les patients diabétiques traités au long cours par les glitazones (Fonseca, 2003) et illustre un effet indésirable de classe. Les résultats les plus prometteurs ont probablement été observés dans l'arthrose expérimentale chez le chien (Boileau *et al.*, 2007) car un effet protecteur a été rapporté à une posologie (15 ou 30 mg/j de pioglitazone) beaucoup plus cohérente avec celle utilisée chez l'Homme dans la prise en charge du diabète de type 2. L'interprétation des résultats doit être pondérée parce que la pharmacocinétique des glitazones est sujette à des spécificités d'espèces, voire est dépendante du sexe chez le rongeur (Fujita *et al.*, 2003), mais l'intérêt des agonistes de PPAR γ en Rhumatologie pourrait être limité si des posologies excessives sont requises pour atteindre les objectifs thérapeutiques, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde. Une différenciation de fibroblastes synoviaux vers un phénotype adipocytaire a d'ailleurs été rapportée après plusieurs semaines d'exposition des cultures à la troglitazone (Yamasaki *et al.*, 2002). De plus, le risque cardiovasculaire est augmenté de 2 à 3 fois au cours de la polyarthrite rhumatoïde (Gonzalez-Gay *et al.*, 2006) et les glitazones peuvent provoquer une rétention hydrosodée et l'apparition d'œdèmes périphériques (Rubenstrunk *et al.*, 2007), qui pourraient majorer le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive chez ces patients (Nicola *et al.*, 2005).

3.6 Preuves thérapeutiques de l'intérêt rhumatologique des agonistes

Il existe très peu de données disponibles sur l'utilisation des agonistes de PPAR dans un contexte rhumatologique. Cette pauvreté peut d'ailleurs sembler paradoxale, puisqu'on imagine aisément que des milliers de patients souffrant conjointement d'un diabète de type 2 et d'une arthrose sont traités quotidiennement par des TZDs. La littérature fait état d'un cas de polyarthrite rhumatoïde résistante aux traitements conventionnels, dont l'évolution a été améliorée

par l'introduction de fénofibrate dans le schéma thérapeutique (Okamoto & Kamatani, 2004), mais également d'un cas d'aggravation d'une polyarthrite après l'instauration d'un traitement antidiabétique par la troglitazone (Sakurai & Hashizume, 2000). Ces cas sont malheureusement trop anecdotiques pour être informatifs et, si les éléments de preuve sont actuellement insuffisants pour envisager des études rhumatologiques à grande échelle, il serait probablement très instructif d'évaluer, par une approche épidémiologique, l'influence des TZDs sur l'évolution de la maladie arthrosique chez les patients diabétiques traités au long cours par ces molécules.

4 Conclusions

De nombreuses études cellulaires ou animales ont démontré que les sous-types PPAR sont exprimés à la fois dans les cellules résidentes de l'articulation et dans celles de l'infiltrat inflammatoire, et que leur activation régule la machinerie transcriptionnelle pour diminuer la production articulaire de cytokines pro-inflammatoires et de certains de leurs effecteurs comme la prostaglandine E₂, le monoxyde d'azote ou les métalloprotéases matricielles. Ces effets sont majoritairement supportés par une inhibition des voies de signalisation dépendantes de NF- κ B, AP-1 ou Egr-1 et rendent compte des potentialités des agonistes de PPAR à diminuer l'inflammation articulaire (principalement synoviale) et à prévenir la destruction des tissus de soutien (cartilage et os). Cependant, la majorité des effets anti-inflammatoires a été obtenue pour des concentrations ou des posologies d'agonistes très supérieures à celles permettant d'activer les sous-types PPAR ou de rétablir l'insulinosensibilité des tissus périphériques. Ceci suggère que la physiopathologie articulaire est beaucoup moins sensible à la régulation par les PPAR que ne le sont les métabolismes glucidique ou lipidique, d'autant que les potentialités anti-inflammatoires, voire immunosuppressives, des agonistes de PPAR restent modestes par comparaison à celles des glucocorticoïdes. Les données disponibles concernent principalement les agonistes du sous-type γ , assez peu ceux du sous-type α et pratiquement pas ceux du sous-type β/δ mais le niveau de preuve reste insuffisant pour justifier des essais cliniques ciblés en Rhumatologie. De plus, l'activation excessive ou prolongée de PPAR γ peut s'accompagner d'un excès de différenciation adipocytaire et certains effets indésirables vasculaires ou hydro-électrolytiques des glitazones pourraient majorer le risque cardiovasculaire chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. En revanche, il existe probablement, de par le monde, des milliers de patients diabétiques traités par glitazones (agonistes de PPAR γ) ou de patients dyslipidémiques traités par fibrates (agonistes de PPAR α)

qui souffrent conjointement d'arthrose. Pour évaluer indirectement l'impact rhumatologique des agonistes de PPAR, il serait donc très intéressant de suivre l'incidence et l'évolution de la maladie arthrosique chez ces patients par une approche épidémiologique. D'autre part, il sera indispensable d'étudier si une modulation contrôlée des PPAR par des agonistes partiels (concept SPPARM) permettra de conserver certaines potentialités thérapeutiques avec un moindre risque d'effets indésirables.

Références

- Afif H., Benderdour M., Mfuna-Endam L., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Duval N. & Fahmi H., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 expression is diminished in human osteoarthritic cartilage and is downregulated by interleukin-1beta in articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9, 2, R31.
- Ali A.A., Weinstein R.S., Stewart S.A., Parfitt A.M., Manolagas S.C. & Jilka R.L., Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*, 2005, 146, 3, 1226–1235.
- Arend W.P., Malyak M., Guthridge C.J. & Gabay C., Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16, 27–55.
- Bell-Parikh L.C., Ide T., Lawson J.A., McNamara P., Reilly M. & FitzGerald G.A., Biosynthesis of 15-deoxy-delta12,14-PGJ2 and the ligation of PPARgamma. *J Clin Invest*, 2003, 112, 6, 945–955.
- Bianchi A., Moulin D., Sebillaud S., Koufany M., Galteau M.M., Netter P., Terlain B. & Jouzeau J.Y., Contrasting effects of peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)gamma agonists on membrane-associated prostaglandin E2 synthase-1 in IL-1beta-stimulated rat chondrocytes: evidence for PPARgamma-independent inhibition by 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7, 6, R1325–1337.
- Bishop-Bailey D. & Wray J., Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical review on endogenous pathways for ligand generation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2003, 71, 1–2, 1–22.
- Blanco F.J., Guitian R., Moreno J., de Toro F.J. & Galdo F., Effect of antiinflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. *J Rheumatol*, 1999, 26, 6, 1366–1373.
- Blanco F.J., Guitian R., Vazquez-Martul E., de Toro F.J. & Galdo F., Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 2, 284–289.
- Blanquart C., Mansouri R., Fruchart J.C., Staels B. & Glineur C., Different ways to regulate the PPARalpha stability. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319, 2, 663–670.

- Blaschke F., Takata Y., Caglayan E., Law R.E. & Hsueh W.A., Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 1, 28–40.
- Boileau C., Martel-Pelletier J., Fahmi H., Mineau F., Boily M. & Pelletier J.P., The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone reduces the development of cartilage lesions in an experimental dog model of osteoarthritis: in vivo protective effects mediated through the inhibition of key signaling and catabolic pathways. *Arthritis Rheum*, 2007, 56, 7, 2288–2298.
- Bondeson J., Wainwright S., Hughes C. & Caterson B., The regulation of the ADAMTS4 and ADAMTS5 aggrecanases in osteoarthritis: a review. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26, 1, 139–145.
- Bordji K., Grillasca J.P., Gouze J.N., Magdalou J., Schohn H., Keller J.M., Bianchi A., Dauca M., Netter P. & Terlain B., Evidence for the presence of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and gamma and retinoid Z receptor in cartilage. PPARgamma activation modulates the effects of interleukin-1beta on rat chondrocytes. *J Biol Chem*, 2000, 275, 16, 12243–12250.
- Boyault S., Bianchi A., Moulin D., Morin S., François M., Netter P., Terlain B. & Bordji K., 15-Deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J(2) inhibits IL-1beta-induced IKK enzymatic activity and I kappa Balpha degradation in rat chondrocytes through a PPARgamma-independent pathway. *FEBS Lett*, 2004, 572, 1–3, 33–40.
- Boyault S., Simonin M.A., Bianchi A., Compe E., Liagre B., Mainard D., Becuwe P., Dauca M., Netter P., Terlain B. & Bordji K., 15-Deoxy-delta12,14-PGJ2, but not troglitazone, modulates IL-1beta effects in human chondrocytes by inhibiting NF-kappaB and AP-1 activation pathways. *FEBS Lett*, 2001, 501, 1, 24–30.
- Braissant O., Foufelle F., Scotto C., Dauca M. & Wahli W., Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*, 1996, 137, 1, 354–366.
- Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M., Cobby M., Doherty M., Domljan Z., Emery P., Nuki G., Pavelka K., Rau R., Rozman B., Watt I., Williams B., Aitchison R., McCabe D. & Musik P., Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 12, 2196–2204.
- Brewster M., Lewis E.J., Wilson K.L., Greenham A.K. & Bottomley K.M., Ro 32-3555, an orally active collagenase selective inhibitor, prevents structural damage in the STR/ORT mouse model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 9, 1639–1644.
- Burgess H.A., Daugherty L.E., Thatcher T.H., Lakatos H.F., Ray D.M., Redonnet M., Phipps R.P. & Sime P.J., PPARgamma agonists inhibit TGF-beta induced pulmonary myofibroblast differentiation and collagen production: implications for therapy of lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288, 6, L1146–1153.
- Calder P.C., n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83, 6 Suppl, 1505S–1519S.
- Caterson B., Flannery C.R., Hughes C.E. & Little C.B., Mechanisms involved in cartilage proteoglycan catabolism. *Matrix Biol*, 2000, 19, 4, 333–344.
- Chan B.Y., Gartland A., Wilson P.J., Buckley K.A., Dillon J.P., Fraser W.D. & Gallagher J.A., PPAR agonists modulate human osteoclast formation and activity in vitro. *Bone*, 2007, 40, 1, 149–159.
- Cheng P.T. & Mukherjee R., PPARs as targets for metabolic and cardiovascular diseases. *Mini Rev Med Chem*, 2005, 5, 8, 741–753.
- Cheng S., Afif H., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Li X., Farrajota K., Lavigne M. & Fahmi H., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits interleukin-1beta-induced membrane-associated prostaglandin E2 synthase-1 expression in human synovial fibroblasts by interfering with Egr-1. *J Biol Chem*, 2004, 279, 21, 22057–22065.
- Chinetti G., Griglio S., Antonucci M., Torra I.P., Delerive P., Majd Z., Fruchart J.C., Chapman J., Najib J. & Staels B., Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, 273, 40, 25573–25580.
- Chung S.W., Kang B.Y. & Kim T.S., Inhibition of interleukin-4 production in CD4+ T cells by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) ligands: involvement of physical association between PPAR-gamma and the nuclear factor of activated T cells transcription factor. *Mol Pharmacol*, 2003, 64, 5, 1169–1179.
- Clark C.A., Schwarz E.M., Zhang X., Ziran N.M., Drissi H., O'Keefe R.J. & Zuscik M.J., Differential regulation of EP receptor isoforms during chondrogenesis and chondrocyte maturation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328, 3, 764–776.
- Close D.R., Matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60 Suppl 3, iii62–67.
- Cunard R., Ricote M., DiCampli D., Archer D.C., Kahn D.A., Glass C.K. & Kelly C.J., Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator activated receptors. *J Immunol*, 2002, 168, 6, 2795–2802.
- Curtis C.L., Hughes C.E., Flannery C.R., Little C.B., Harwood J.L. & Caterson B., n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem*, 2000, 275, 2, 721–724.
- Cuzzocrea S., Mazzon E., Dugo L., Patel N.S., Serraino I., Di Paola R., Genovese T., Britti D., De Maio M., Caputi A.P. & Thiemermann C., Reduction in the evolution of murine type II collagen-induced arthritis by treatment with rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, 12, 3544–3556.
- Cuzzocrea S., Pisano B., Dugo L., Ianaro A., Maffia P., Patel N.S., Di Paola R., Ialenti A., Genovese

- T., Chatterjee P.K., Di Rosa M., Caputi A.P. & Thiemermann C., Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol*, 2004, 483, 1, 79–93.
- Cuzzocrea S., Wayman N.S., Mazzon E., Dugo L., Di Paola R., Serraino I., Britti D., Chatterjee P.K., Caputi A.P. & Thiemermann C., The cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) attenuates the development of acute and chronic inflammation. *Mol Pharmacol*, 2002, 61, 5, 997–1007.
- Daynes R.A. & Jones D.C., Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2, 10, 748–759.
- Delerive P., Fruchart J.C. & Staels B., Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*, 2001, 169, 3, 453–459.
- Desreumaux P., Dubuquoy L., Nutten S., Peuchmaur M., Englaro W., Schoonjans K., Derijard B., Desvergne B., Wahli W., Chambon P., Leibowitz M.D., Colombel J.F. & Auwerx J., Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) heterodimer. A basis for new therapeutic strategies. *J Exp Med*, 2001, 193, 7, 827–838.
- Desvergne B., A I.J., Devchand P.R. & Wahli W., The peroxisome proliferator-activated receptors at the cross-road of diet and hormonal signalling. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1998, 65, 1–6, 65–74.
- Devchand P.R., Keller H., Peters J.M., Vazquez M., Gonzalez F.J. & Wahli W., The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1996, 384, 6604, 39–43.
- Dinarello C.A., Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996, 87, 6, 2095–2147.
- Diradourian C., Girard J. & Pegorier J.P., Phosphorylation of PPARs: from molecular characterization to physiological relevance. *Biochimie*, 2005, 87, 1, 33–38.
- Dumond H., Presle N., Pottier P., Pacquelet S., Terlain B., Netter P., Gepstein A., Livne E. & Jouzeau J.Y., Site specific changes in gene expression and cartilage metabolism during early experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12, 4, 284–295.
- Fahmi H., Di Battista J.A., Pelletier J.P., Mineau F., Ranger P. & Martel-Pelletier J., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin-1beta-induced nitric oxide and matrix metalloproteinase 13 production in human chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 2001, 44, 3, 595–607.
- Fahmi H., Pelletier J.P., Mineau F. & Martel-Pelletier J., 15d-PGJ(2) is acting as a 'dual agent' on the regulation of COX-2 expression in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10, 11, 845–848.
- Faour W.H., He Y., He Q.W., de Ladurantaye M., Quintero M., Mancini A. & Di Battista J.A., Prostaglandin E(2) regulates the level and stability of cyclooxygenase-2 mRNA through activation of p38 mitogen-activated protein kinase in interleukin-1 beta-treated human synovial fibroblasts. *J Biol Chem*, 2001, 276, 34, 31720–31731.
- Farrajota K., Cheng S., Martel-Pelletier J., Afif H., Pelletier J.P., Li X., Ranger P. & Fahmi H., Inhibition of interleukin-1beta-induced cyclooxygenase 2 expression in human synovial fibroblasts by 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 through a histone deacetylase-independent mechanism. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 1, 94–104.
- Farrell A.J., Blake D.R., Palmer R.M. & Moncada S., Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51, 11, 1219–1222.
- Firestein G.S., Boyle D.L., Yu C., Paine M.M., Whisenand T.D., Zvaifler N.J. & Arend W.P., Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1994, 37, 5, 644–652.
- Fonseca V., Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*, 2003, 115 Suppl 8A, 42S–48S.
- Forman B.M., Chen J. & Evans R.M., The peroxisome proliferator-activated receptors: ligands and activators. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 804, 266–275.
- Fourcade S., Savary S., Albet S., Gauthe D., Gondcaille C., Pineau T., Bellenger J., Bentejac M., Holzinger A., Berger J. & Bugaut M., Fibrate induction of the adrenoleukodystrophy-related gene (ABCD2): promoter analysis and role of the peroxisome proliferator-activated receptor PPARalpha. *Eur J Biochem*, 2001, 268, 12, 3490–3500.
- François M., Richette P. & Corvol M.T., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligands in controlling interleukin-1beta target gene expression: a confusing story. *Drug News Perspect*, 2005, 18, 4, 257–261.
- François M., Richette P., Tsagris L., Fitting C., Lemay C., Benallaoua M., Tahiri K. & Corvol M.T., Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha pathway potentiates interleukin-1 receptor antagonist production in cytokine-treated chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 2006, 54, 4, 1233–1245.
- François M., Richette P., Tsagris L., Raymondjean M., Fulchignoni-Lataud M.C., Forest C., Savouret J.F. & Corvol M.T., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma down-regulates chondrocyte matrix metalloproteinase-1 via a novel composite element. *J Biol Chem*, 2004, 279, 27, 28411–28418.
- Fuenzalida K., Quintanilla R., Ramos P., Piderit D., Fuentealba R.A., Martinez G., Inestrosa N.C. & Bronfman M., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma up-regulates the Bcl-2 anti-apoptotic protein in neurons and induces mitochondrial stabilization and protection against oxidative stress and apoptosis. *J Biol Chem*, 2007, 282, 51, 37006–37015.
- Fujita Y., Yamada Y., Kusama M., Yamauchi T., Kamon J., Kadowaki T. & Iga T., Sex differences in

- the pharmacokinetics of pioglitazone in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2003, 136, 1, 85–94.
- Fukushima M., Biological activities and mechanisms of action of PGJ2 and related compounds: an update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1992, 47, 1, 1–12.
- Gervois P., Chopin-Delannoy S., Fadel A., Dubois G., Kosykh V., Fruchart J.C., Najib J., Laudet V. & Staels B., Fibrates increase human REV-ERB α expression in liver via a novel peroxisome proliferator-activated receptor response element. *Mol Endocrinol*, 1999, 13, 3, 400–409.
- Ghosh A.K., Bhattacharyya S., Lakos G., Chen S.J., Mori Y. & Varga J., Disruption of transforming growth factor beta signaling and profibrotic responses in normal skin fibroblasts by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 4, 1305–1318.
- Gilde A.J., van der Lee K.A., Willemsen P.H., Chinetti G., van der Leij F.R., van der Vusse G.J., Staels B. & van Bilsen M., Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res*, 2003, 92, 5, 518–524.
- Gilroy D.W., Colville-Nash P.R., Willis D., Chivers J., Paul-Clark M.J. & Willoughby D.A., Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med*, 1999, 5, 6, 698–701.
- Glasson S.S., Askew R., Sheppard B., Carito B., Blanchet T., Ma H.L., Flannery C.R., Peluso D., Kanki K., Yang Z., Majumdar M.K. & Morris E.A., Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*, 2005, 434, 7033, 644–648.
- Glasson S.S., Askew R., Sheppard B., Carito B.A., Blanchet T., Ma H.L., Flannery C.R., Kanki K., Wang E., Peluso D., Yang Z., Majumdar M.K. & Morris E.A., Characterization of and osteoarthritis susceptibility in ADAMTS-4-knockout mice. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 8, 2547–2558.
- Goldring M.B., The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43, 9, 1916–1926.
- Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Miranda-Filloo J.A., Garcia-Porrúa C., Llorca J. & Martin J., Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60, 10, 673–677.
- Gupta R.A., Tan J., Krause W.F., Geraci M.W., Willson T.M., Dey S.K. & DuBois R.N., Prostacyclin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97, 24, 13275–13280.
- Hashimoto S., Takahashi K., Amiel D., Coutts R.D. & Lotz M., Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 7, 1266–1274.
- Hauselmann H.J., Aydelotte M.B., Schumacher B.L., Kuettner K.E., Gitelis S.H. & Thonar E.J., Synthesis and turnover of proteoglycans by human and bovine adult articular chondrocytes cultured in alginate beads. *Matrix*, 1992, 12, 2, 116–129.
- He T.C., Chan T.A., Vogelstein B. & Kinzler K.W., PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell*, 1999, 99, 3, 335–345.
- Heikkinen S., Auwerx J. & Argmann C.A., PPARgamma in human and mouse physiology. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771, 8, 999–1013.
- Heinaniemi M., Uski J.O., Degenhardt T. & Carlberg C., Meta-analysis of primary target genes of peroxisome proliferator-activated receptors. *Genome Biol*, 2007, 8, 7, R147.
- Henrion B.R., Blanchard S.G., Brackeen M.F., Brown K.K., Cobb J.E., Collins J.L., Harrington W.W., Jr., Hashim M.A., Hull-Ryde E.A., Kaldor I., Kliever S.A., Lake D.H., Leesnitzer L.M., Lehmann J.M., Lenhard J.M., Orband-Miller L.A., Miller J.F., Mook R.A., Jr., Noble S.A., Oliver W., Jr., Parks D.J., Plunket K.D., Szweczyk J.R. & Willson T.M., N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPARgamma agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J Med Chem*, 1998, 41, 25, 5020–5036.
- Huang J.T., Welch J.S., Ricote M., Binder C.J., Willson T.M., Kelly C., Witztum J.L., C.D. Funk, Conrad D. & Glass C.K., Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature*, 1999, 400, 6742, 378–382.
- IJpenberg A., Tan N.S., Gelman L., Kersten S., Seydoux J., Xu J., Metzger D., Canaple L., Chambon P., Wahli W. & Desvergne B., In vivo activation of PPAR target genes by RXR homodimers. *EMBO J*, 2004, 23, 10, 2083–2091.
- Imai K., Ohta S., Matsumoto T., Fujimoto N., Sato H., Seiki M. & Okada Y., Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase and activation of progelatinase A in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol*, 1997, 151, 1, 245–256.
- Inoue H., Takamori M., Shimoyama Y., Ishibashi H., Yamamoto S. & Koshihara Y., Regulation by PGE2 of the production of interleukin-6, macrophage colony stimulating factor, and vascular endothelial growth factor in human synovial fibroblasts. *Br J Pharmacol*, 2002, 136, 2, 287–295.
- Jackson S.M. & Demer L.L., Peroxisome proliferator-activated receptor activators modulate the osteoblastic maturation of MC3T3-E1 preosteoblasts. *FEBS Lett*, 2000, 471, 1, 119–124.
- Jang D. & Murrell G.A., Nitric oxide in arthritis. *Free Radic Biol Med*, 1998, 24, 9, 1511–1519.
- Janusz M.J., Hookfin E.B., Heitmeyer S.A., Woessner J.F., Freemont A.J., Hoyland J.A., Brown K.K., Hsieh L.C., Almstead N.G., De B., Natchus M.G., Pikul S. & Taiwo Y.O., Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001, 9, 8, 751–760.
- Ji J.D., Cheon H., Jun J.B., Choi S.J., Kim Y.R., Lee Y.H., Kim T.H., Chae I.J., Song G.G., Yoo D.H., Kim S.Y. & Sohn J., Effects of peroxisome proliferator-activated

- receptor-gamma (PPAR-gamma) on the expression of inflammatory cytokines and apoptosis induction in rheumatoid synovial fibroblasts and monocytes. *J Autoimmun*, 2001, 17, 3, 215–221.
- Jiang C., Ting A.T. & Seed B., PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, 391, 6662, 82–86.
- Jimi E., Aoki K., Saito H., D'Acquisto F., May M.J., Nakamura I., Sudo T., Kojima T., Okamoto F., Fukushima H., Okabe K., Ohya K. & Ghosh S., Selective inhibition of NF-kappa B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nat Med*, 2004, 10, 6, 617–624.
- Jones G.C. & Riley G.P., ADAMTS proteinases: a multidomain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7, 4, 160–169.
- Jouzeau J.Y., Terlain B., Abid A., Nedelec E. & Netter P., Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*, 1997, 53, 4, 563–582.
- Kalajdzic T., Faour W.H., He Q.W., Fahmi H., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. & Di Battista J.A., Nimesulide, a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor, suppresses peroxisome proliferator-activated receptor induction of cyclooxygenase 2 gene expression in human synovial fibroblasts: evidence for receptor antagonism. *Arthritis Rheum*, 2002, 46, 2, 494–506.
- Kannan K., Ortmann R.A. & Kimpel D., Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology*, 2005, 12, 3, 167–181.
- Kawahito Y., Kondo M., Tsubouchi Y., Hashiramoto A., Bishop-Bailey D., Inoue K., Kohno M., Yamada R., Hla T. & Sano H., 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synoviocyte apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats. *J Clin Invest*, 2000, 106, 2, 189–197.
- Kersten S., Desvergne & Wahli W., Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 2000, 405, 6785, 421–424.
- Kim H.A. & F.J. Blanco, Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. *Curr Drug Targets*, 2007, 8, 2, 333–345.
- Kliwer S.A., Lenhard J.M., Willson T.M., Patel I., Morris D.C. & Lehmann J.M., A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 1995, 83, 5, 813–819.
- Kliwer S.A., Umesono K., Mangelsdorf D.J. & Evans R.M., Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D3 signalling. *Nature*, 1992, 355, 6359, 446–449.
- Klotz L., Dani I., Edenhofer F., Nolden L., Evert B., Paul B., Kolanus W., Klockgether T., Knolle P. & Diehl L., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma control of dendritic cell function contributes to development of CD4+ T cell anergy. *J Immunol*, 2007, 178, 4, 2122–2131.
- Kobayashi T., Notoya K., Naito T., Unno S., Nakamura A., Martel-Pelletier J. & Pelletier J.P., Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, reduces the progression of experimental osteoarthritis in guinea pigs. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 2, 479–487.
- Kobayashi Y., Mizoguchi T., Take I., Kurihara S., Udagawa N. & Takahashi N., Prostaglandin E2 enhances osteoclastic differentiation of precursor cells through protein kinase A-dependent phosphorylation of TAK1. *J Biol Chem*, 2005, 280, 12, 11395–11403.
- Kojima F., Naraba H., Miyamoto S., Beppu M., Aoki H. & Kawai S., Membrane-associated prostaglandin E synthase-1 is upregulated by proinflammatory cytokines in chondrocytes from patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6, 4, R355–65.
- Koufany M., Moulin D., Bianchi A., Muresan M., Sebillaud S., Netter P., Weryha G. & Jouzeau J.Y., Anti-inflammatory effect of antidiabetic thiazolidinediones prevents bone resorption rather than cartilage changes in experimental polyarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10, 1, R6.
- Krey G., Braissant O., L'Horset F., Kalkhoven E., Perroud M., Parker M.G. & Wahli W., Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol*, 1997, 11, 6, 779–791.
- Landino L.M., Crews B.C., Timmons M.D., Morrow J.D. & Marnett L.J., Peroxynitrite, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93, 26, 15069–15074.
- Lecka-Czernik B., Moerman E.J., Grant D.F., Lehmann J.M., Manolagas S.C. & Jilka R.L., Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology*, 2002, 143, 6, 2376–2384.
- Lehmann J.M., Lenhard J.M., Oliver B.B., Ringold G.M. & Kliwer S.A., Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*, 1997, 272, 6, 3406–3410.
- Li T.F., O'Keefe R.J. & Chen D., TGF-beta signaling in chondrocytes. *Front Biosci*, 2005, 10, 681–688.
- Li, X., Afif H., Cheng S., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Ranger P. & Fahmi H., Expression and regulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *J Rheumatol*, 2005, 32, 5, 887–895.
- Lin M.S., Chen W.C., Bai X. & Wang Y.D., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits cell growth via apoptosis and arrest of the cell cycle in human colorectal cancer. *J Dig Dis*, 2007, 8, 2, 82–88.
- Lowe G.N., Fu Y.H., McDougall S., Polendo R., Williams A., Benya P.D. & Hahn T.J., Effects of prostaglandins on deoxyribonucleic acid and aggrecan synthesis in the RCJ 3.1C5.18 chondrocyte cell line: role of second messengers. *Endocrinology*, 1996, 137, 6, 2208–2216.

- Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. & Fahmi H., Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 33, 3, 155–167.
- Marx N., Kehrle B., Kohlhammer K., Grub M., Koenig W., Hombach V., Libby P. & Plutzky J., PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*, 2002, 90, 6, 703–710.
- Marx N., Schonbeck U., Lazar M.A., Libby P. & Plutzky J., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1998, 83, 11, 1097–1103.
- Masuko-Hongo K., Berenbaum F., Humbert L., Salvat C., Goldring M.B. & Thirion S., Up-regulation of microsomal prostaglandin E synthase 1 in osteoarthritic human cartilage: critical roles of the ERK-1/2 and p38 signaling pathways. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 9, 2829–2838.
- Maurin A.C., Chavassieux P.M. & Meunier P.J., Expression of PPARgamma and beta/delta in human primary osteoblastic cells: influence of polyunsaturated fatty acids. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76, 5, 385–392.
- Mbalaviele G., Abu-Amer Y., Meng A., Jaiswal R., Beck S., Pittenger M.F., Thiede M.A. & Marshak D.R., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathway inhibits osteoclast differentiation. *J Biol Chem*, 2000, 275, 19, 14388–14393.
- 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, 12, 8328–8334.
- Meier C.A., Chicheportiche R., Juge-Aubry C.E., Dreyer M.G. & Dayer J.M., Regulation of the interleukin-1 receptor antagonist in THP-1 cells by ligands of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Cytokine*, 2002, 18, 6, 320–328.
- Merx H., Dreinhofer K., Schrader P., Sturmer T., Puhl W., Gunther K.P. & Brenner H., International variation in hip replacement rates. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62, 3, 222–226.
- Michalik L. & Wahli W., Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair. *J Clin Invest*, 2006, 116, 3, 598–606.
- Moulin D., Bianchi A., Boyault S., Sebillaud S., Koufany M., François M., Netter P., Jouzeau J.Y. & Terlain B., Rosiglitazone induces interleukin-1 receptor antagonist in interleukin-1beta-stimulated rat synovial fibroblasts via a peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta-dependent mechanism. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 3, 759–769.
- Nagase H. & Kashiwagi M., Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5, 2, 94–103.
- Nagy L., Tontonoz P., Alvarez J.G., Chen H. & Evans R.M., Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*, 1998, 93, 2, 229–240.
- Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L., Jacobsen S.J., Crowson C.S., Ballman K.V. & Gabriel S.E., The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 2, 412–420.
- NIH consensus panel, NIH Consensus Statement on total knee replacement December 8-10, 2003. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86-A, 6, 1328–1335.
- Nixon R., Bansback N. & Brennan A., The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46, 7, 1140–1147.
- Okamoto H., Iwamoto T., Kotake S., Momohara S., Yamanaka H. & Kamatani N., Inhibition of NF-kappaB signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23, 3, 323–330.
- Okamoto H. & Kamatani N., Successful treatment with fenofibrate, a peroxisome proliferator activated receptor alpha ligand, for a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63, 8, 1002–1003.
- Oliver W.R., Jr., Shenk J.L., Snaith M.R., Russell C.S., Plunket K.D., Bodkin N.L., Lewis M.C., Winegar D.A., Sznajdman M.L., Lambert M.H., Xu H.E., Sternbach D.D., Kliever S.A., Hansen B.C. & Willson T.M., A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98, 9, 5306–5311.
- Pacquelet S., Presle N., Boileau C., Dumond H., Netter P., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Terlain B. & Jouzeau J.Y., Interleukin 17, a nitric oxide-producing cytokine with a peroxynitrite-independent inhibitory effect on proteoglycan synthesis. *J Rheumatol*, 2002, 29, 12, 2602–2610.
- Palmer R.M., Hickery M.S., Charles I.G., Moncada S. & Bayliss M.T., Induction of nitric oxide synthase in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 193, 1, 398–405.
- Pelletier J.P., Caron J.P., Evans C., Robbins P.D., Georgescu H.I., Jovanovic D., Fernandes J.C. & Martel-Pelletier J., In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum*, 1997, 40, 6, 1012–1019.
- Pelletier J.P., Fernandes J.C., Jovanovic D.V., Reboul P. & Martel-Pelletier J., Chondrocyte death in experimental osteoarthritis is mediated by MEK 1/2 and p38 pathways: role of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *J Rheumatol*, 2001, 28, 11, 2509–2519.
- Pelletier, J.P., Jovanovic D., Fernandes J.C., Manning P., Connor J.R., Currie M.G., Di Battista J.A. & Martel-Pelletier J., Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 7, 1275–1286.
- Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. & Abramson S.B., Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential

- implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*, 2001, 44, 6, 1237–1247.
- Perez-Sala D., Cernuda-Morollon E. & Canada F.J., Molecular basis for the direct inhibition of AP-1 DNA binding by 15-deoxy-Delta 12,14-prostaglandin J2. *J Biol Chem*, 2003, 278, 51, 51251–51260.
- Poleni P.E., Bianchi A., Etienne S., Koufany M., Sebillaud S., Netter P., Terlain B. & Jouzeau J.Y., Agonists of peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR) alpha, beta/delta or gamma reduce transforming growth factor (TGF)-beta-induced proteoglycans' production in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006.
- Porter S., Clark I.M., Kevorkian L. & Edwards D.R., The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J*, 2005, 386, Pt 1, 15–27.
- Poynter M.E. & Daynes R.A., Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor-kappaB signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem*, 1998, 273, 49, 32833–32841.
- Presle N., Pottier P., Dumond H., Guillaume C., Lapique F., Pallu S., Mainard D., Netter P. & Terlain B., Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14, 7, 690–695.
- Rannou F., François M., Corvol M.T. & Berenbaum F., Cartilage breakdown in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2006, 73, 1, 29–36.
- Reboul P., Pelletier J.P., Tardif G., Cloutier J.M. & Martel-Pelletier J., The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. A role in osteoarthritis. *J Clin Invest*, 1996, 97, 9, 2011–2019.
- Relic B., Benoit V., Franchimont N., Ribbens C., Kaiser M.J., Gillet P., Merville M.P., Bours V. & Malaise M.G., 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 inhibits Bay 11-7085-induced sustained extracellular signal-regulated kinase phosphorylation and apoptosis in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *J Biol Chem*, 2004, 279, 21, 22399–22403.
- 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, 6662, 79–82.
- Rossi A., Kapahi P., Natoli G., Takahashi T., Chen Y., Karin M. & Santoro M.G., Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I kappaB kinase. *Nature*, 2000, 403, 6765, 103–108.
- Rubenstrunk A., Hanf R., Hum D.W., Fruchart J.C. & Staels B., Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771, 8, 1065–1081.
- Sabatini M., Bardiot A., Lesur C., Moulharat N., Thomas M., Richard I. & Fradin A., Effects of agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on proteoglycan degradation and matrix metalloproteinase production in rat cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10, 9, 673–679.
- Sadowski T. & Steinmeyer J., Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and dexamethasone on the activity and expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by bovine articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001, 9, 5, 407–415.
- Sakurai A. & Hashizume K., Deterioration of rheumatoid arthritis with troglitazone : a rare and unexpected adverse effect. *Arch Intern Med*, 2000, 160, 1, 118–119.
- Scher J.U., Pillinger M.H. & Abramson S.B., Nitric oxide synthases and osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9, 1, 9–15.
- Schoonjans K., Staels B. & Abramson S.B., Nitric oxide synthases and J. Auwerx, The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1302, 2, 93–109.
- Scott D.L. & Kingsley G.H., Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2006, 355, 7, 704–712.
- Seimandi M., Lemaire G., Pillon A., Perrin A., Carlavan I., Voegel J.J., Vignon F., Nicolas J.C. & Balaguer P., Differential responses of PPARalpha, PPARdelta, and PPARgamma reporter cell lines to selective PPAR synthetic ligands. *Anal Biochem*, 2005, 344, 1, 8–15.
- Shan Z.Z., Masuko-Hongo K., Dai S.M., Nakamura H., Kato T. & Nishioka K., A potential role of 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 for induction of human articular chondrocyte apoptosis in arthritis. *J Biol Chem*, 2004, 279, 36, 37939–37950.
- Shao Y.Y., Wang L., Hicks D.G., Tarr S. & Ballock R.T., Expression and activation of peroxisome proliferator-activated receptors in growth plate chondrocytes. *J Orthop Res*, 2005, 23, 5, 1139–1145.
- Shaw T., Nixon J.S. & Bottomley K.M., Metalloproteinase inhibitors: new opportunities for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9, 7, 1469–1478.
- Shiojiri T., Wada K., Nakajima A., Katayama K., Shibuya A., Kudo C., Kadowaki T., Mayumi T., Yura Y. & Kamisaki Y., PPAR gamma ligands inhibit nitrotyrosine formation and inflammatory mediator expressions in adjuvant-induced rheumatoid arthritis mice. *Eur J Pharmacol*, 2002, 448, 2–3, 231–238.
- Shiple J.M. & Waxman D.J., Down-regulation of STAT5b transcriptional activity by ligand-activated peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARgamma. *Mol Pharmacol*, 2003, 64, 2, 355–364.
- Simonin M.A., Bordji K., Boyault S., Bianchi A., Gouze E., Becuwe P., Dauca M., Netter P. & Terlain B., PPAR-gamma ligands modulate effects of LPS in stimulated rat synovial fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282, 1, C125–133.
- Smeets T.J., Barg E.C., Kraan M.C., Smith M.D., Breedveld F.C. & Tak P.P., Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: comparison with synovial samples from

- patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62, 7, 635–638.
- Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M., Weisman M.H. & Emery P., New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007, 370, 9602, 1861–1874.
- Sporn M.B. & Roberts A.B., Transforming growth factor-beta. Multiple actions and potential clinical applications. *Jama*, 1989, 262, 7, 938–941.
- Stadler J., Stefanovic-Racic M., Billiar T.R., Curran R.D., McIntyre L.A., Georgescu H.I., Simmons R.L. & Evans C.H., Articular chondrocytes synthesize nitric oxide in response to cytokines and lipopolysaccharide. *J Immunol*, 1991, 147, 11, 3915–3920.
- Staels B., Koenig W., Habib A., Merval R., Lebret M., Torra I.P., 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 PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature*, 1998, 393, 6687, 790–793.
- Stefanovic-Racic M., Meyers K., Meschter C., Coffey J.W., Hoffman R.A. & Evans C.H., N-monomethyl arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, suppresses the development of adjuvant arthritis in rats. *Arthritis Rheum*, 1994, 37, 7, 1062–1069.
- Stichtenoth D.O., Thoren S., Bian H., Peters-Golden M., Jakobsson P.J. & Crofford L.J., Microsomal prostaglandin E synthase is regulated by proinflammatory cytokines and glucocorticoids in primary rheumatoid synovial cells. *J Immunol*, 2001, 167, 1, 469–474.
- Straus D.S., Pascual G., Li M., Welch J.S., Ricote M., Hsiang C.H., Sengchanthalangsy L.L., Ghosh G. & Glass C.K., 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97, 9, 4844–4849.
- Sturmer T., Brenner H., Brenner R.E. & Gunther K.P., Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. The Ulm osteoarthritis study. *Scand J Rheumatol*, 2001, 30, 3, 169–171.
- Szatmari I., Rajnavolgyi E. & Nagy L., PPARgamma, a lipid-activated transcription factor as a regulator of dendritic cell function. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1088, 207–218.
- Szeles L., Torocsik D. & Nagy L., PPARgamma in immunity and inflammation: cell types and diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771, 8, 1014–1030.
- Tanaka T., Yamamoto J., Iwasaki S., Asaba H., Hamura H., Ikeda Y., Watanabe M., Magoori K., Ioka R.X., Tachibana K., Watanabe Y., Uchiyama Y., Sumi K., Iguchi H., Ito S., Doi T., Hamakubo T., Naito M., Auwerx J., Yanagisawa M., Kodama T. & Sakai J., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100, 26, 15924–15929.
- Thyss R., Virolle V., Imbert V., Peyron J.F., Aberdam D. & Virolle T., NF-kappaB/Egr-1/Gadd45 are sequentially activated upon UVB irradiation to mediate epidermal cell death. *Embo J*, 2005, 24, 1, 128–137.
- Tomita T., Kakiuchi Y. & Tsao P.S., THR0921, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, reduces the severity of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8, 1, R7.
- Tsubouchi Y., Kawahito Y., Kohno M., Inoue K., Hla T. & Sano H., Feedback control of the arachidonate cascade in rheumatoid synoviocytes by 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J2. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 283, 4, 750–755.
- Tsuchida A., Yamauchi T. & Kadowaki T., Nuclear receptors as targets for drug development: molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor gamma, CREB-binding protein, and adiponectin. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97, 2, 164–170.
- Ushiyama T., Chano T., Inoue K. & Matsusue Y., Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62, 2, 108–112.
- van Beuningen H.M., Glansbeek H.L., van der Kraan P.M. & van den Berg W.B., Differential effects of local application of BMP-2 or TGF-beta 1 on both articular cartilage composition and osteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6, 5, 306–317.
- van Beuningen H.M., van der Kraan P.M., Arntz O.J. & van den Berg W.B., Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab Invest*, 1994, 71, 2, 279–290.
- Van den Berg W.B., Lessons from animal models of arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, 4, 3, 232–239.
- van Osch G.J., van den Berg W.B., Hunziker E.B. & Hauselmann H.J., Differential effects of IGF-1 and TGF beta-2 on the assembly of proteoglycans in pericellular and territorial matrix by cultured bovine articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6, 3, 187–195.
- Wahli W., Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med Wkly*, 2002, 132, 7–8, 83–91.
- Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T., Cho H.K., Nelson M.C., Bayuga-Ocampo C.R., Ham J., Kang H. & Evans R.M., Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol*, 2004, 2, 10, e294.
- Who Scientific Group, The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2003, 919, i–x, 1–218.
- Wieland H.A., Michaelis M., Kirschbaum B.J. & Rudolph K.A., Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4, 4, 331–344.
- Wiesenberg I., Chiesi M., Missbach M., Spanka C., Pignat W. & Carlberg C., Specific activation of the nuclear receptors PPARgamma and RORA by the antidiabetic thiazolidinedione BRL 49653 and the antiarthritic thiazolidinedione derivative CGP 52608. *Mol Pharmacol*, 1998, 53, 6, 1131–1138.
- Williams R.O., Mauri C., Mason L.J., Marinova-Mutafchieva L., Ross S.E., Feldmann M. & Maini R.N., Therapeutic actions of cyclosporine and anti-tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis and the effect of combination therapy. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 10, 1806–1812.

- Willson T.M., Brown P.J., Sternbach D.D. & Henke B.R., The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem*, 2000, 43, 4, 527–550.
- Willson T.M., Lehmann J.M. & Kliewer S.A., Discovery of ligands for the nuclear peroxisome proliferator-activated receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 804, 276–283.
- Yamasaki S., Nakashima T., Kawakami A., Miyashita T., Ida H., Migita K., Nakata K. & Eguchi K., Functional changes in rheumatoid fibroblast-like synovial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated signalling pathway. *Clin Exp Immunol*, 2002, 129, 2, 379–384.
- Yamazaki R., Kusunoki N., Matsuzaki T., Hashimoto S. & Kawai S., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in association with activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in rheumatoid synovial cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302, 1, 18–25.
- Yoshida K., Oida H., Kobayashi T., Maruyama T., Tanaka M., Katayama T., Yamaguchi K., Segi E., Tsuboyama T., Matsushita M., Ito K., Ito Y., Sugimoto Y., Ushikubi F., Ohuchida S., Kondo K., Nakamura T. & Narumiya S., Stimulation of bone formation and prevention of bone loss by prostaglandin E EP4 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99, 7, 4580–4585.
- Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G., Abramson S., Altman R.D., Arden N., Bierma-Zeinstra S., Brandt K.D., Croft P., Doherty M., Dougados M., Hochberg M., Hunter D.J., Kwoh K., Lohmander L.S. & Tugwell P., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16, 2, 137–162.
- Zheng F., Fornoni A., Elliot S.J., Guan Y., Breyer M.D., Striker L.J. & Striker G.E., Upregulation of type I collagen by TGF-beta in mesangial cells is blocked by PPARgamma activation. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282, 4, F639–648.
- Zwerina J., Redlich K., Polzer K., Joosten L., Kronke G., Distler J., Hess A., Pundt N., Pap T., Hoffmann O., Gasser J., Scheinecker C., Smolen J.S., van den Berg W. & Schett G., TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104, 28, 11742–11747.
- Zwerina J., Redlich K., Schett G. & Smolen J.S., Pathogenesis of rheumatoid arthritis: targeting cytokines. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1051, 716–729.