



Znaczenie receptorów gamma aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PPAR γ) w nowotworach gruczołów dokrewnych

The role of peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR γ) in neoplasms of endocrine glands

Katarzyna Winczyk

Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów gamma (PPAR γ) należą do rodziny receptorów jądrowych regulujących transkrypcję docelowych genów. Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów gamma biorą udział w wielu procesach, takich jak: adipogeneza, metabolizm glukozy i lipidów, zapalenia, miażdżycy i karcinogeneza. Ekspresję PPAR γ wykazano w prawidłowych i zmienionych nowotworowo gruczołach dokrewnych. Aktywacja receptorów poprzez swoiste ligandy powoduje obniżenie proliferacji, nasilenie apoptozy i prawidłowe różnicowanie komórek nowotworowych oraz hamuje angiogenezę. W pracy omówiono budowę, lokalizację tkankową i właściwości PPAR γ oraz przedstawiono dotychczasowe doniesienia na temat działania agonistów PPAR γ na gruczolaki przysadki, nowotwory tarczycy i guzy nadnerczy. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (2): 156–166)

Słowa kluczowe: PPAR γ , gruczolaki przysadki, nowotwory tarczycy, guzy nadnerczy, przeciwnowotworowe działanie, agonści PPAR γ

Abstract

The peroxisome proliferators-activated receptors gamma (PPAR γ) belong to the family of nuclear receptors, which directly regulate transcription of target genes. PPAR γ take part in many processes such as adipogenesis, glucose and lipid metabolism, atherosclerosis and inflammation and carcinogenesis. The expression of PPAR γ was detected in normal and tumor cells of endocrine glands. Activation of receptors by specific ligands of PPAR γ induces inhibition of cell proliferation, induction of apoptosis and terminal differentiation as well as inhibition of angiogenesis. In the present paper the structure, tissue expression and biological function of PPAR γ are presented. The reports about oncostatic effects of PPAR γ agonists in pituitary adenomas, thyroid cancers and adrenal tumor are reviewed. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (2): 156–166)

Key words: PPAR γ , pituitary adenomas, thyroid cancers, adrenal tumors, oncostatic effect, PPAR γ agonists

Receptory PPAR — budowa, lokalizacja tkankowa i znaczenie biologiczne

Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) należą do receptorów jądrowych, które biorą udział w adipogenezie, metabolizmie lipidów, regulacji wrażliwości tkanek na insulinę oraz uczestniczą w przemianach energetycznych ustroju. Odgrywają także istotną rolę w różnych stanach patologicznych i chorobach, takich jak: zapalenia, miażdżycy, karcinogeneza, cukrzyca i choroby układu krążenia [1–3]. Receptory PPAR opisali w 1990 Issemann i Green jako receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów [4]. Peroksysomy to nieduże organelle komórkowe będące maga-

zynem różnych enzymów: katalazy, peroksydazy i alantoinazy. To miejsce, w którym zachodzą: detoksykacja trujących związków chemicznych, produkcja kwasów żółciowych, synteza cholesterolu, β -oksydacja długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, metabolizm puryn i aminokwasów oraz rozkład etanolu [5]. Określenie — receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów — nawiązuje do efektów biologicznych zachodzących w hepatocytach gryzoni. Złożoną nazwę używa się do dzisiaj, jednak ma ona jedynie znaczenie historyczne. Obecnie wiadomo, że aktywacja PPAR nie powoduje wzrostu liczby peroksysomów w komórkach człowieka.

Dotychczas opisano trzy typy receptorów PPAR: α , β i γ . Białka receptorów kodowane są przez różne



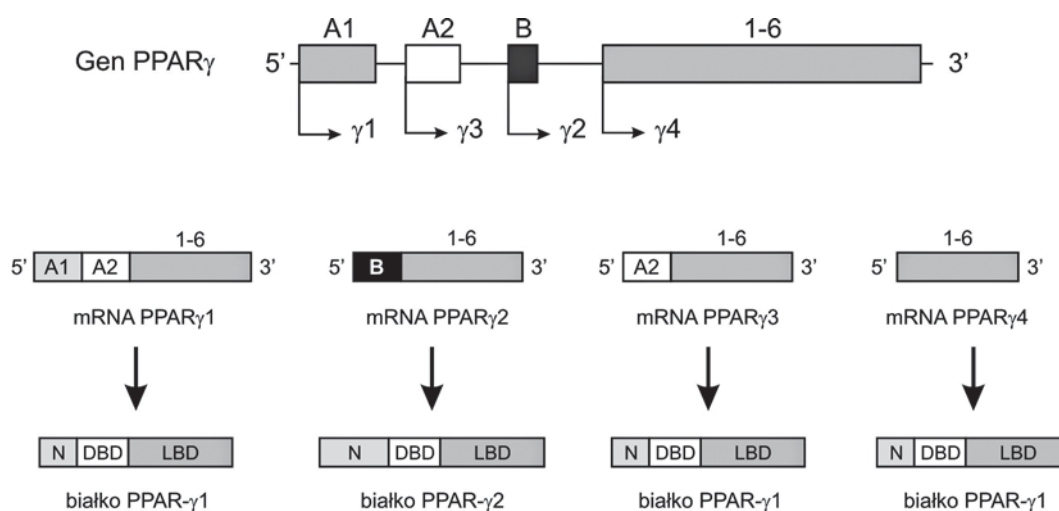
Dr hab. med. Katarzyna Winczyk, Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Sterlinga 3, 91-425 Łódź, tel.: (042) 636 54 27, e-mail: kwinczyk@os1.kappa.pl

geny. U człowieka gen dla PPAR α znajduje się na ramieniu długim chromosomu 22 w regionie 22q12–q13.1, dla typu β w obszarze 6p21, a dla typu γ na krótkim ramieniu chromosomu trzeciego — 3p25 [6]. Receptory PPAR są zbudowane z 6 typowych dla receptorów jądrowych funkcjonalnych domen. Podobieństwo sekwencji aminokwasowych pomiędzy poszczególnymi typami PPAR wynosi w domenie wiążącej DNA około 80%, a w obszarze wiążącym ligand — około 70% [6]. Receptory PPAR należą do jądrowych czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję wielu genów. Warunkiem koniecznym do połączenia PPAR z ligandem jest utworzenie heterodimeru z innym czynnikiem transkrypcyjnym. Najczęściej takim czynnikiem jest receptor kwasu 9-cis retinowego (RXR, *retinoid X receptor*) [7]. Kompleks PPAR-RXR-ligand przyłącza się do DNA promotora genów docelowych. Heterodimery PPAR/RXR mogą być aktywowane zarówno przez ligandy PPAR, jak i ligandy RXR. Receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów tworzą także heterodimery z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak: receptor witaminy D₃, receptor kwasu retinowego, receptor trijodotyroniny. Współdziałanie z innymi czynnikami regulującymi transkrypcję oraz zdolność tworzenia homodimerów w sytuacjach braku dostępności RXR warunkuje szerokie spektrum oddziaływania PPAR [1, 6, 8]. Wysoką ekspresję receptorów PPAR α wykazano w hepatocytach, w brunatnej tkance tłuszczowej oraz narządach (mięśniach szkieletowych, sercu, nerkach), w których zachodzą intensywne przemiany energetyczne [1, 6]. Receptory α odgrywają ważną rolę w metabolizmie lipidów, biorąc udział w transporcie kwasów tłuszczowych do wnętrza komórki wątrobowej, procesach β -oksydacji lipidów, syntezie apolipoprotein, a także w glukoneogenezie i utylizacji tkankowych rezerw energetycznych [8, 9]. Naturalnymi ligandami dla PPAR α są kwasy tłuszczowe: kwas linolenowy, kwas palmitynowy, kwas arachidonowy i jego metabolity, w tym leukotrieny i prostaglandyny [10]. Do syntetycznych agonistów należą fibraty — znane leki normalizujące stężenie lipidów (klofibrat, benzofibrat, gemfibrozil, fenofibrat) [1, 6].

Typ β to najbardziej rozpowszechniony rodzaj receptorów PPAR. U ludzi najwyższą ekspresję PPAR β wykryto w łożysku i jelicie grubym. Fizjologiczna rola receptorów PPAR β jest mało znana. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ten typ receptorów uczestniczy w implantacji zarodka i rozwoju łożyska, w spermatogenezie i kościotworzeniu. Aktywacja PPAR β nasila katabolizm lipidów w mięśniach szkieletowych, sercu i tkance tłuszczowej, zwiększa, podobnie jak PPAR γ , wrażliwość tkanek na insulinę oraz zapobiega otyłości u zwierząt [11]. Naturalnymi ligandami PPAR β są nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe, a także prostacykliny [1, 6, 12]. Ostatnio wykazano, że synte-

tyczne ligandy PPAR β (GW0742, L-165041) działają antyagregacyjnie na ludzkie trombocyty [13]. Prostacykliny także posiadają zdolność wiązania z receptorem PPAR β i prawdopodobnie na tej drodze mogą hamować agregację trombocytów i działać przeciwzakrzepowo [12, 14].

Najlepiej poznanym typem receptora jest PPAR γ . Odgrywa on kluczową rolę w różnicowaniu i dojrzewaniu adipocytów, transporcie i metabolizmie lipidów oraz bierze udział w regulacji glikemii, obniżając insulinoporność tkankową [1, 6]. Największą ekspresję PPAR γ wykryto u ludzi w tkance tłuszczowej i jelicie grubym, mniejsze ilości w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim, sercu i w szpiku kostnym, a stosunkowo niewiele w mięśniach [15]. Białko tego receptora występuje w wielu komórkach układu immunologicznego: makrofagach, monocytach, limfocytach T, limfocytach B i komórkach macierzystych szpiku kostnego. Ostatnie doniesienia wykazują, że PPAR γ odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób rozwijających się na podłożu zapalnym. Udokumentowano udział PPAR γ w rozwoju astmy, miażdżycy, reumatoidalnego zapalenia stawów i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [16]. Receptory PPAR γ wykryto także w komórkach zmienionych nowotworowo [3]. U ludzi gen PPAR γ jest zbudowany z 9 eksonów oznaczonych symbolami A1, A2, B i kolejno cyframi 1–6 (ryc. 1). W wyniku alternatywnego składania transkryptu tworzą się 4 izoformy mRNA: γ -1, γ -2, γ -3 i γ -4, ale powstają z nich tylko 2 formy białkowe receptora: PPAR γ -1 i PPAR γ -2. Eksony A1 i A2 nie ulegają translacji, więc białka, powstałe z mRNA γ -1, mRNA γ -3, mRNA γ -4, mają identyczną budowę aminokwasową i tworzą izoformę PPAR γ -1 [1, 17–19]. W komórkach ludzkich receptor PPAR γ -1 występuje zdecydowanie częściej, a jego obecność stwierdzono w tkance tłuszczowej, wątrobie, sercu, komórkach szpiku i makrofagach. Izoforma γ -2 w porównaniu z γ -1 posiada dodatkowy, 28-aminokwasowy fragment w aminowym końcu białka receptorowego i występuje głównie w adipocytach [20]. U ludzi z nadwagą stwierdzono zwiększoną ekspresję PPAR γ -2 i wzrost stosunku PPAR γ -2 /PPAR γ -1 proporcjonalny do wskaźnika masy ciała. Zaobserwowano, że dieta niskokaloryczna, powodująca obniżenie masy ciała u tych osób, wywołuje także zjawisko *down-regulation* izoformy γ -2 w ich komórkach tłuszczowych [21]. Dane te sugerują, że w rozwoju otyłości biorą udział głównie receptory PPAR γ -2. Receptory PPAR γ aktywują naturalne związki, takie jak: nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas linolenowy, kwas arachidonowy) i ich metabolity (9-HODE, 13-HODE, 15-HETE), prostanoidy (PGA₁, PGA₂, PGD₂) i eikosanoidy [1, 6]. Do syntetycznych ligandów izoformy γ należą niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (indometacyna, fenoprofen, ibuprofen i piroxicam) [22].



Rycina 1. Schemat budowy genu, wariantów mRNA i izoform białka PPAR γ

A1, A2, B i 1–6 — oznaczenia eksonów; DBD — domena wiążąca DNA; LBD — domena wiążąca ligand

Figure 1. Schematic illustration of the gene structure, mRNA variants and protein isoforms of PPAR γ

A1, A2, B i 1–6 — exons marks; DBD — DNA binding domain; LBD — ligand binding domain

Jednakże najbardziej znanymi agonistami PPAR γ są tiazolidinediony (TZD, *thiazolidinedione*), zwane także glitazonami. Należą do nich: ciglitazon, troglitazon, pioglitazon i rozigitazon (RZG, *rosiglitazone*) [23]. W badaniach eksperymentalnych związki te wykazują niezwykle szerokie spektrum działania obejmujące kontrolę glikemii i stężenia lipidów, właściwości przeciwzapalne i przeciwnowotworowe oraz zapobieganie miażdżycy [24]. Glitazony zwiększają wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni na działanie insuliny. U ludzi obecnie wykorzystuje się je w leczeniu cukrzycy typu 2 skojarzonej z insulinoopornością [24].

W 1997 roku w Stanach Zjednoczonych, a rok później w Europie do terapii został dopuszczony troglitazon (Rezulin). W krótkim czasie okazało się, że lek ten u ludzi powoduje ciężkie uszkodzenie wątroby i sprzyja transformacji nowotworowej hepatocytów. Wycofano go więc praktycznie z lecznictwa. W 1999 roku zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych, a w 2000 roku także w Europie dwa kolejne tiazolidinediony: pioglitazon (Actos) i rozigitazon (Avandia) [24]. Od 2001 roku rozigitazon jest także dostępny w Polsce do stosowania w monoterapii i terapii skojarzonej cukrzycy typu 2. Opublikowane niedawno wyniki dużych randomizowanych badań wskazują, że Avandia to lek bezpieczny, choć jak większość leków niepozbawiony działań ubocznych [25, 26].

PPAR γ a nowotwory

Obecność PPAR γ wykazano w wielu komórkach zmienionych nowotworowo [3]. W większości z nich dochodzi do nasilenia ekspresji PPAR γ . Wzrost liczby receptorów

stwierdzono w komórkach raka piersi, raku jelita grubego, raku jądra, raku pęcherza moczowego i glejakach [27–31]. Pojawiły się również pojedyncze doniesienia o zmniejszonej liczbie PPAR γ w komórkach nowotworowych [32, 33]. W badaniach prowadzonych na zwierzętach zaobserwowano, że mutacje genu PPAR γ zwiększają częstość występowania nowotworów okrężnicy, piersi i jajników [3]. Nieprawidłowości w budowie genu PPAR γ (w regionie 3p25, gdzie znajduje się gen dla PPAR γ) wykryto także w ludzkich rakach jelita grubego, chłoniakach, rakach płuc i *neuroblastoma* [34–37]. Powstała więc hipoteza, że gen PPAR γ stanowi gen supresorowy dla rozwoju nowotworu, a jego mutacje somatyczne sprzyjają karcinogenezie. Ikezoe i wsp. dokonali szczegółowej analizy genu PPAR γ w 326 usuniętych chirurgicznie ludzkich nowotworach (rak jelita grubego, gruczołu krokowego, piersi i płuca) oraz komórkach 71 ludzkich doświadczalnych linii nowotworowych [38]. W przeciwieństwie do poprzednich doniesień w badanym materiale biologicznym nie wykryto żadnych aberracji genu PPAR γ . Również w guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego nie stwierdzono zmian w budowie genu PPAR γ [39]. Dane liczbowe pokazują więc, że mutacje genu PPAR γ w komórkach nowotworowych u ludzi występują dość rzadko i trudno jednoznacznie określić ich udział w rozwoju nowotworów. W wielu badaniach doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach, a także na ludzkich i zwierzęcych liniach komórkowych wykazano, że aktywacja receptorów PPAR γ wywiera efekt przeciwnowotworowy [3]. Mechanizm działania jest wielokierunkowy. Hamowanie proliferacji i nasilenie apoptozy to dwie najlepiej udokumentowane drogi onkostatyczne-

go działania PPAR γ . Udowodniono, że TZD wpływają antyproliferacyjnie i proapoptotycznie na raka jelita grubego, piersi, trzustki, żołądka, gruczołu krokowego i płuc, a także na nowotwory wywodzące się z układu nerwowego (glejaki i nerwiaki zarodkowe) [27, 40–47]. Hamowanie cyklu komórkowego zachodzi poprzez zwiększenie ekspresji białek hamujących fosforylację kinaz zależnych od cyklin: p18, p21 i p27 [42, 48–51]. Ligandy PPAR γ obniżają aktywność cykliny D1, która jest niezbędna do prawidłowej fosforylacji białek w cyklu komórkowym [52, 53], a także hamują fosforylację białka Rb przez zmniejszenie aktywności czynników transkrypcyjnych E2F i białka stabilizującego DP [42, 51]. Natomiast indukcja apoptozy zachodzi w następstwie wzrostu ekspresji białek proapoptotycznych Bax, Bad, Bak, uwolnienia cytochromu C oraz aktywacji wielu kinaz: 3, 6, 7 i 9, i cytokiny TRAIL [1, 48, 54–57]. Nasilenie programowej śmierci komórki nowotworowej to także następstwo obniżenia przez agonistów PPAR γ syntezy białek z rodziny Bcl (Bcl-xl, Bcl-w) [42, 56–58]. Aktywacja PPAR γ przywraca również prawidłowe różnicowanie komórek nowotworowych. Demetri i wsp. wykazali, że troglitazon podawany chorym z tłuszczakomięsakami opóźnia wzrost nowotworu i indukuje prawidłowe różnicowanie komórek guza [59]. Następne badania dowiodły, że agoniści PPAR γ działają różnicująco na komórki raka jelita grubego, piersi, gruczołu krokowego, tarczycy i glejaka [40, 45, 47, 60, 61], powodując wzrost ekspresji białek uznawanych za markery prawidłowego różnicowania komórkowego, takich jak: E-kadheryna, białko NIS, fosfataza alkaliczna. Przywrócenie prawidłowego toru różnicowania ma istotne znaczenie w terapii, bowiem nowotwory o mniejszym stopniu złośliwości łatwiej poddają się leczeniu, co daje w wielu przypadkach szansę na całkowite wyleczenie. Agoniści PPAR γ hamują także angiogenezę w nowotworach [62, 63]. Udowodniono, że TZD, działając bezpośrednio na śródbłonek naczyń, obniżają proliferację i zwiększają apoptozę komórek epithelialnych. Hamują tworzenie naczyń krwionośnych także pośrednio poprzez wpływ na czynniki mitogenne: naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) [63, 64]. Wyższy stopień zaawansowania i większa inwazyjność nowotworu często wiąże się ze wzrostem stężenia metaloproteinaz (MMP, *matrix metalloproteinases*), enzymów, które powodują uszkodzenie błony podstawnej naczyń i degradację macierzy komórkowej. Wykazano, że ligandy PPAR γ hamują rozwój nowotworu, zmniejszając aktywność MMP-2, MMP-9 i MMP-7 [54, 65–67].

PPAR γ w gruczolakach przysadki

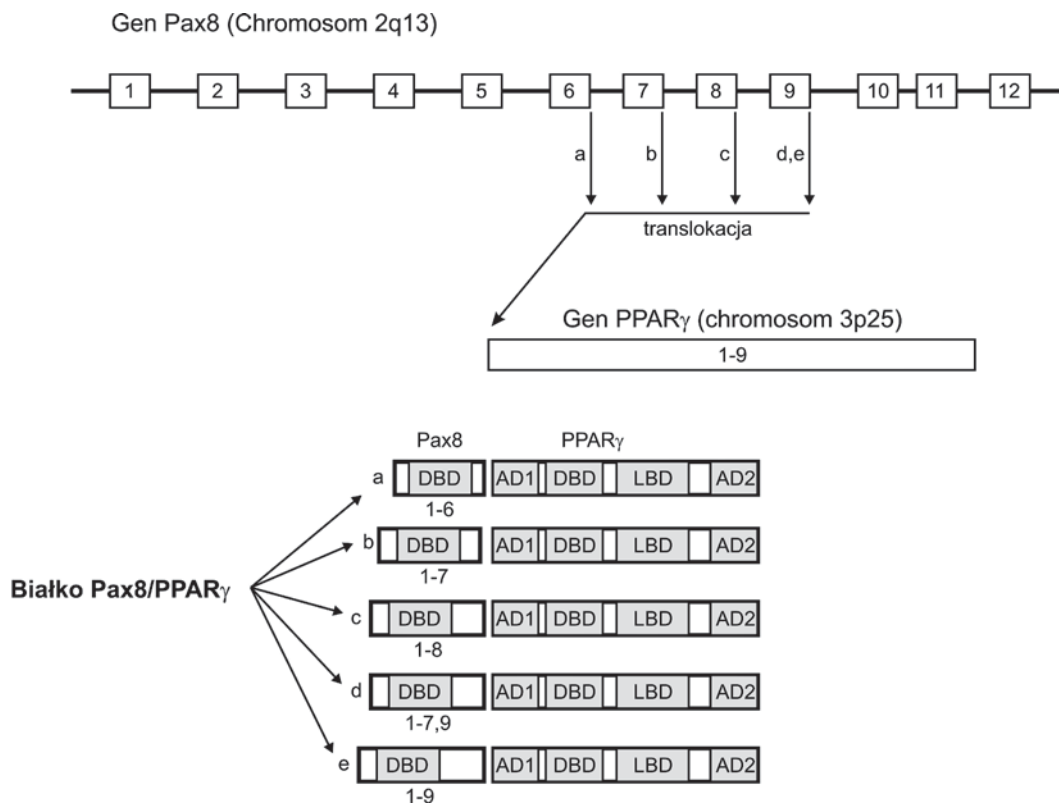
Pierwsze doniesienia dotyczące receptorów PPAR γ w ludzkich przysadkach przedstawiono w 2002 roku. Heaney i wsp. wykazali obecność PPAR γ w prawidłowych przysadkach i gruczolakach wydzielających kortykotropinę (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) [68]. W kolejnych badaniach, oceniając czynne i nieczynne hormonalnie guzy przysadki, stwierdzono zwiększoną ekspresję receptorów PPAR γ w nowotworach w porównaniu z prawidłowymi gruczolakami [69]. W Zakładzie Neuroendokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zbadano metodą immunohistochemiczną obecność receptorów PPAR γ w 51 ludzkich gruczolakach przysadki. Najwyższą ekspresję obserwowano w guzach wydzielających hormon wzrostu i prolaktynę. Podobnie jak w wynikach badań amerykańskich stwierdzono większą ilość PPAR γ w gruczolakach niż w przysadkach niezmiennych nowotworowo [70]. Zespół chińskich naukowców również potwierdził nadekspresję PPAR γ w guzach przysadki, a najwyższą liczbę receptorów odnotował w gruczolakach wydzielających ACTH [71]. W kolejnych badaniach zwiększoną liczbę PPAR γ obserwowano tylko w guzach hormonalnie nieczynnych [72, 73], a zmniejszoną ekspresję receptorów wykazano w *somatotropinoma* [72–74]. Odmienne wyniki dotyczące ekspresji PPAR γ mogą wynikać ze stosowania różnych metod badawczych (immunohistochemia, metoda *western-blot*, metoda łańcuchowej reakcji polimerazy), a także różnych tkanek przyjmowanych jako prawidłowy gruczoł (przysadki pobrane autopsyjnie lub fragmenty niezmiennych nowotworowo przysadek usuwanych z gruczolakiem przysadki podczas zabiegu neurochirurgicznego). Liczba PPAR γ w *somatotropinoma* może zależeć także od stężenia hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) w surowicy pacjentów. Wykazano, że w jelicie grubym u chorych na akromegalię dochodzi do znacznego obniżenia ekspresji PPAR γ i udowodniono ujemną korelację między stężeniem IGF-1 a liczbą PPAR γ [75]. Część chorych na akromegalię przed zabiegiem neurochirurgicznym jest leczona analogami somatostatyny, co może także wpływać na ekspresję receptorów. Obecność PPAR γ w nowotworach przysadki przyczyniła się do podjęcia badań oceniających działanie agonistów PPAR γ . Haney i wsp. w badaniach prowadzonych *in vitro* na komórkach mysiej linii AtT 20 i komórkach ludzkich gruczolaków kortykotropowych wykazali, że troglitazon i RZG hamują proliferację i nasilają apoptozę komórek nowotworowych, obniżając ekspresję białka Bcl-2, podwyższając poziom p53 i proapoptotycznego

białka Bax oraz hamując aktywność kaspazy 3 [68]. Ponadto udowodniono, że RZG podawany w bardzo dużych dawkach (150 mg/kg/d.) hamuje u myszy rozwój gruczolaków kortykotropowych, obniża o 75% stężenie ACTH oraz o 96% stężenie kortykosteronu w surowicy zwierząt. W kolejnych badaniach tego zespołu stwierdzono, że agoniści receptorów PPAR γ działają antyproliferacyjnie i proapoptycznie także na komórki zwierzęcych linii GH3, L β T2, α -T3 i komórki ludzkich gruczolaków, wydzielających prolaktynę oraz komórki gruczolaków hormonalnie nieczynnych. Ponadto RZG w wysokich dawkach (50 i 150 mg/kg/d.) hamuje u zwierząt rozwój guzów somatotropowych i guzów gonadotropowych oraz znamienne obniża stężenie GH i lutropiny (LH, *luteinizing hormone*) [69]. Badania prowadzone na ludzkich i zwierzęcych liniach komórkowych w innych ośrodkach również potwierdziły przeciwnowotworowe działanie TZD na gruczolaki przysadki [72, 76, 77]. Niezwykle obiecujące rezultaty badań doświadczalnych dotyczące szczególnie gruczolaków kortykotropowych skłoniły do przeprowadzenia prób klinicznych, oceniających wpływ agonistów PPAR γ na wydzielanie hormonów osi przysadka–nadnercza. U pacjentów z chorobą Cushinga w krótkich testach jednorazowego i dwudniowego (4 chorych nieleczonych i 6 osób po nieskutecznej operacji) podawania 8 mg/d. RZG nie obserwowano zmniejszenia stężenia ACTH i kortyzolu w surowicy [78, 79]. W kilku ośrodkach zbadano efektywność przewlekłego stosowania RZG [79–83]. Łącznie RZG otrzymało 46 osób, z których około 60% stanowili pacjenci z gruczolakiem kortykotropowym przysadki nieleczeni chirurgicznie, a pozostali to chorzy z przetrwałą hiperkortyzolemią po zabiegu neurochirurgicznym. Wyniki badań klinicznych są dość rozbieżne. Zespoły włoskie i irlandzkie [79–81] wykazały, że RZG podawany w dawce 4–16 mg/d. przez 1–8 miesięcy w grupie 26 chorych u 12 osób znamienne obniżył stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (WKM), nie zmieniając jednakże stężenia ACTH i kortyzolu w surowicy. W kolejnych badaniach, obejmujących 6 osób leczonych przez pół roku 8 mg RZG na dobę, u 5 pacjentów odnotowano zmniejszenie ACTH i kortyzolu w surowicy i stężenia WKM [82]. Podobnie Morcos i wsp., podając roziglitazon w dawce 8–24 mg/d. przez 4–7 miesięcy 14 osobom z chorobą Cushinga, stwierdzili u 6 chorych obniżenie stężenia ACTH i kortyzolu w surowicy oraz stężenia WKM [83]. Tylko w jednej próbie klinicznej oceniono skuteczność pioglitazonu. Glitazon podawany przez 30 dni 5 osobom z chorobą Cushinga, nie zmienił stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy, a tylko u 1 chorego znamienne obniżył stężenia kortyzolu w moczu [84]. Biorąc pod uwagę, że receptory PPAR γ występują także w niezmiennych nowotworowo komórkach kortykotropowych

przysadki, zbadano wpływ TZD na oś przysadka–nadnercza u osób z normokortyzolemią. Po 26 tygodniach leczenia RZG (8 mg/d.) chorych na cukrzycę typu 2 nie odnotowano zmian stężenia rannego kortyzolu w surowicy [85]. Wpływ RZG na wydzielanie ACTH oceniono także u pacjentów z zespołem Nelsona. W pierwszej próbie klinicznej podawano RZG w dawce 8 mg/d. przez 5 miesięcy 3 chorym. U dwóch z nich uzyskano obniżenie o 40% stężenia ACTH w surowicy [86]. Jednakże w dwóch kolejnych badaniach, prowadzonych łącznie u 13 chorych z zespołem Nelsona, RZG stosowany przez 12–14 miesięcy okazał się nieskuteczny [87, 88]. Brak efektu odnotowano również u 7 chorych z czynną akromegalią, u których RZG podawany przez 6 tygodni nie obniżył stężenia GH i IGF-1 w surowicy [89]. Podsumowując, można stwierdzić, że mimo obecności receptorów PPAR γ w guzach przysadki i zachęcających wyników badań eksperymentalnych, skuteczność kliniczna agonistów PPAR γ w leczeniu gruczolaków przysadki jest niewielka. Rozbieżność między efektem działania TZD obserwowanym w warunkach hodowli komórkowej i doświadczeniach na zwierzętach a próbami klinicznymi prawdopodobnie wynika z różnicy stosowanych dawek leków. W badaniach na zwierzętach przeciwnowotworowy efekt i hamowanie czynności hormonalnej gruczolaków były wynikiem działania bardzo wysokich stężeń RZG (50–150 mg/kg cc/d.), a u ludzi najczęściej stosowana dawka wynosiła 8 mg/d. (maksymalna dopuszczalna dawka w leczeniu cukrzycy) i jedynie w części badań zwiększano ją do 24 mg glitazonu na dobę.

PPAR γ w nowotworach tarczycy

Znaczenia PPAR γ w rozwoju i funkcjonowaniu tarczycy nie poznano do chwili obecnej, ale w wielu eksperymentach zbadano rolę tych receptorów w nowotworach gruczołu. Kroll i wsp. wykryli aberrację chromosomową powstałą w wyniku translokacji fragmentu długiego ramienia chromosomu 2 kodującego czynnik transkrypcyjny tarczycy *paired box* (PAX8) do ramienia krótkiego chromosomu 3, gdzie znajduje się gen PPAR γ — t(2;3)(q13;p25) (ryc. 2) [90, 95, 96]. Badając obecność białka powstałego z połączenia PAX8 i PPAR γ (PPFP, *PAX8/PPAR γ fusion protein*) w wolu guzkowym, gruczolakach pęcherzykowych i rakach zróżnicowanych tarczycy, stwierdzili, że opisana mutacja somatyczna występuje jedynie w rakach pęcherzykowych. Sformułowali więc hipotezę, że białko PPFP jest specyficznym markerem raka pęcherzykowego. W kolejnych pracach wykazano, że mutacja PAX8/PPAR γ występuje, chociaż zdecydowanie rzadziej, także w gruczolakach pęcherzykowych (9% gruczolaków i ponad 30% raków pęcherzykowych) (tab. I) [90–107]. Część autorów prac



Rycina 2. Schemat translokacji fragmentu chromosomu 2 zawierającego gen PAX8 do chromosomu 3, w którym znajduje się gen dla PPAR γ — $t(2;3)(q13;p25)$ i syntezy różnych izoform białka PAX8/PPAR γ (oznaczone literami a, b, c, d, e)

DBD — domena wiążąca DNA; LBD — domena wiążąca ligand; AD1 — domena aktywowana niezależnie od liganda; AD2 — domena aktywowana zależnie od liganda [90, 95, 96]

Figure 2. Schematic diagram showing translocation of the part of chromosome 2 including PAX8 gene to chromosome 3 containing PPAR γ gene — $t(2;3)(q13;p25)$ and synthesis of different isoforms of PAX8/PPAR γ protein (denoted a, b, c, d, e)

DBD — DNA binding domain; LBD — ligand binding domain; AD1 — ligand-independent activation domain; AD2 — ligand-dependent activation domain [90, 95, 96]

uważa, że obecność rearanżacji PAX8/PPAR γ w gruczolakach pęcherzykowych świadczy o wczesnym etapie karcinogenezy, w którym cechy nowotworu stanowiące klasyczne kryteria rozpoznawania raka pęcherzykowego są nieobecne [108]. Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli I, mutacja $t(2;3)(q13;p25)$ nie występuje w prawidłowej tarczycy, rozroście guzkowym, raku anaplastycznym i praktycznie w klasycznej postaci raka brodawkowatego (opisano 1 przypadek na 299 zbadanych nowotworów). Natomiast wykrywa się ją w wariantach pęcherzykowego raka brodawkowatego (13% przypadków), a to oznacza, że proces onkogenezy tego typu nowotworu zależy od podobnych czynników co rozwój raka pęcherzykowego [102, 106]. W badaniach prowadzonych w Japonii [109] nie wykryto mutacji PAX8/PPAR γ w gruczolakach i rakach pęcherzykowych tarczycy, co wskazuje, że istnieją różnice etniczne w czynnikach genetycznych biorących udział w transformacji nowotworowej gruczołu tarczowego. Chociaż przeważa pogląd, że białko PPFp jest

czynnikiem onkogennym hamującym apoptozę i stymulującym wzrost komórkowy oraz odróżnicowanie tyreocytów [110–112], to w pojedynczych doniesieniach wykazano, że raki pęcherzykowe posiadające rearanżację PAX8/PPAR γ są mniej inwazyjne [105]. Pewne rozbieżności istnieją także w ocenie ekspresji receptorów PPAR γ w tarczycy. Ohta i wsp. wykazali obecność PPAR γ w raku brodawkowatym, a brak receptorów w tkance prawidłowej oraz w gruczolakach [113]. Nasilenie ekspresji PPAR γ stwierdzono także w rakach pęcherzykowych z mutacją PAX8/PPAR γ [97, 100]. Odmienne wyniki otrzymali Marques i wsp., którzy obserwowali silną ekspresję trzech izoform: PPAR γ -1, PPAR γ -2 i PPAR γ -4 w prawidłowej tarczycy i zmniejszoną liczbę receptorów w łagodnych rozrostach oraz zróżnicowanych rakach tarczycy [101]. Nie wykazano zależności między natężeniem PPAR γ a wielkością nowotworu i inwazją naczyniową, wiekiem i płcią pacjenta, ale zauważono, że raki pęcherzykowe ze zmniejszoną ekspresją PPAR γ są słabiej zróżnicowane i częściej

Tabela I. Podsumowanie opublikowanych danych dotyczących ekspresji PFPF (Pax8-PPAR γ fusion protein) w prawidłowej tarczycy, rozroście guzkowym i nowotworach tarczycy (liczba PFPF/liczba badanych przypadków)Table I. Summary of published data of PFPF (Pax8-PPAR γ fusion protein) in normal thyroid, nodular hyperplasia and thyroid tumors (the number of PFPF/the total number of specimens)

| Pierwszy autor | Prawidłowa tarczyca | Rozrost guzkowy | Rak brodawkowaty | Rak brodawkowaty pęcherzykowy | Rak brodawkowaty pęcherzykowy | Rak pęcherzykowy | Gruzołak pęcherzykowy | Gruzołak pęcherzykowy onkocytny | Rak pęcherzykowy onkocytny | Rak pęcherzykowy anaplastyczny |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Kroll i wsp. [90] | | 0/10 | 0/10 | | | 5/8 | 0/20 | | | |
| Marques i wsp. [91] | | 0/2 | | 0/9 | | 5/9 | 2/13 | 0/3 | | 0/4 |
| Martelli i wsp. [92] | | | 0/41 | | | 0/5 | | | | 0/5 |
| Nikiforova i wsp. [93] | | 0/16 | 0/23 | 0/12 | | 8/15 | 2/25 | 0/12 | 0/12 | 0/3 |
| Aldred i wsp. [94] | | | | | | 2/19 | | | | |
| Cheung i wsp. [95] | | | | | | 6/13 | | | 0/4 | |
| Dwight i wsp. [96] | 0/2 | | | | | 10/34 | 1/40 | | | 0/13 |
| French i wsp. [97] | | 0/10 | 1/90 | | | 11/42 | 0/40 | | 1/30 | |
| Nikiforova i wsp. [98] | | | | | | 13/33 | 1/23 | 0/13 | 0/19 | |
| Zhu i wsp. [99] | | | 0/46 | | 0/30 | | | | | |
| Lacroix i wsp. [100] | 0/14 | 0/13 | 0/41 | | | 4/20 | 1/26 | | 0/1 | |
| Marques i wsp. [101] | 0/10 | 0/28 | 0/38 | | | 6/24 | 6/36 | | | 0/11 |
| Castro i wsp. [102] | | | | 4/8 | | | | | | |
| Karger wsp. [103] | 0/10 | 0/20 | 0/10 | | | 0/10 | | | | |
| Lacroix i wsp. [104] | 0/17 | | | | | 4/23 | 1/16 | | | 0/5 |
| Sahin i wsp. [105] | | | | | | 31/54 | 4/31 | | 1/23 | |
| Castro i wsp. [106] | | | | 9/40 | | 9/27 | 3/27 | | | |
| Foukakis i wsp. [107] | | | | | | 5/25 | 1/8 | | | |
| Podsumowanie | 0/53 0% | 0/99 0% | 1/299 < 0.5% | 13/99 13.1% | 28/316 ~ 9% | 119/361 ~ 33% | 0/28 0% | 1/89 ~ 1% | 0/41 0% | |

występują przypadki nawrotów choroby po leczeniu chirurgicznym [105].

W wielu badaniach eksperymentalnych wykazano szerokie spektrum przeciwnowotworowego działania ligandów PPAR γ . Udowodniono, że TZD i naturalni agoniści PPAR γ działają antyproliferacyjnie i proapoptycznie na komórki raka brodawkowego linii: BHP2-7, BHP7-13, BHP10-3, BHP18-21, NIM TPC-1, raka pęcherzykowego linii: WRO, FTC 133, FTC 236, FTC 238, raka zbudowanego z komórek Hürtle (linia HTC-1), a także kilku linii raka anaplastycznego tarczycy (ARO, FB-1, DRO-90, OCUT1, ACT-1) [56, 61, 92, 113–116]. Hamowanie proliferacji komórkowej wiąże się z nasileniem ekspresji białek p21 i p27, inaktywacją białka Rb i zmniejszeniem aktywności cykliny D1 [56, 92, 115]. Nasilenie apoptozy wynika z hamowania aktywności kaspazy 3 i 7 oraz zwiększenia ekspresji c-myc, a także z obniżenia stężenia białka hamującego apoptozę — Bcl-X $_L$. Nie obserwowano natomiast zmian w ekspresji białka Bcl-2 i Bax [56, 113, 117]. Tiazolidinediony przywracają ponadto prawidłowe różnicowanie komórek nowotworowych tarczycy, czego dowód stanowi wzrost: ilości tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*), ekspresji receptora dla tyreotropiny (TSHR, *thyrotropin receptor*), ilości symportera sodowo-jodkowego (NIS, *Sodium/Iodide Symporter*) i aktywności peroksydazy tarczycowej w komórkach raka anaplastycznego (linia ARO). Troglitazon zmniejsza w komórkach raka pęcherzykowego ekspresję białka CD97 — markera odróżnicowania tyreocytów [56, 61]. Na wzrost i inwazyjność nowotworów wpływają wydzielane autokrynnie i parakrynnie czynniki wzrostu. W karcinogenezie tyreocytów istotną rolę odgrywają IGF-I i IGF-II działające poprzez obecne w komórkach raków tarczycy receptory IGF-IR i receptory insuliny [118, 119]. Aiello i wsp. wykazali, że RZG, działając na komórki raka anaplastycznego, hamuje biologiczne efekty IGF-I poprzez aktywację białka PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*), które jest inhibitorem szlaku kinazy Akt [56]. W doświadczeniach *in vivo* troglitazon podawany przez 8 tygodni myszom BALB/c w dawce 500 mg/kg cc/d. znamienne hamował rozwój indukowanego podskórnie raka brodawkowego tarczycy i zapobiegał przerzutom odległym [113]. Mimo że TZD posiadają zdolność wiązania się z receptorami PPAR γ , to opinie na temat udziału receptorów PPAR γ w przeciwnowotworowym działaniu glitazonów, w tym także na raka tarczycy, są podzielone [120]. Udowodniono, że efekty działania TZD na komórki raka tarczycy zależą od obecności PPAR γ i natężenia ekspresji receptorów, a podanie antagonisty PPAR γ znosi ich właściwości onkostatyczne [56, 92]. Z drugiej zaś strony Frohlich i wsp. wykazali, że troglitazon silniej działa przeciwnowotworowo niż inne TZD, mimo że najslabiej wiąże się z receptorem PPAR γ [116].

Ponadto siła działania troglitazonu nie jest proporcjonalna do ekspresji PPAR γ w tkance nowotworowej, a jego właściwości przeciwnowotworowe nie zmieniają się po zablokowaniu receptorów PPAR γ .

Standardowym i dotychczas najlepszym sposobem leczenia zróżnicowanych raków tarczycy jest totalna strumektomia i pooperacyjne podanie ablacyjnej dawki jodu promieniotwórczego (^{131}I). Skuteczność terapeutyczną metody ograniczają sytuacje, w których przerzuty nowotworowe utraciły zdolność wychwytywania jodu. W pracach doświadczalnych wykazano, że TZD przywracają prawidłowe różnicowanie tyreocytów, zwiększając ekspresję białka NIS i zdolność gromadzenia jodu w tkance nowotworowej. W dwóch próbach klinicznych oceniono działanie RZG u chorych, u których po usunięciu raka zróżnicowanego tarczycy i uzupełniającym leczeniu ^{131}I utrzymywały się wysokie stężenia Tg, a scyntygramy ciała były ujemne [121, 122]. W pierwszym badaniu podawano glitazon przez 3 miesiące i uzyskano wzrost stężenia Tg u 4 spośród 5 leczonych osób, a tkankę gromadząca jod uwidoczniła u jednego chorego (dwa ogniska w płucach). W kolejnej próbie klinicznej 10 chorych przyjmowało RZG w dawkach stosowanych standardowo w leczeniu cukrzycy (4–8 mg) [121]. Po 7 tygodniach u 4 osób w scyntygramach całego ciała stwierdzono obecność tkanki wychwytywającej jod (3 chorych — szyja, 1 osoba — miednica), a stężenie Tg uległo zmianie łącznie u 7 chorych, u 5 z nich wzrosło, a u 2 się obniżyło [122].

Wyniki badań eksperymentalnych i pojedyncze próby kliniczne dotyczące wykorzystania agonistów PPAR γ w terapii nowotworów tarczycy są dość obiecujące. Jednakże nie w każdej patologii tarczycy można bezpiecznie podawać TZD. Kilkumiesięczne stosowanie glitazonów w celu normalizacji glikemii u osób chorych na cukrzycę typu 2 i współistniejącą chorobę Gravesa-Basedowa spowodowało zaostrzenie objawów orbitopatii tarczycowej [123–126]. Aktywacja receptorów PPAR γ pobudza adipogenezę. Udowodniono, że TZD nasilają gromadzenie się fibroblastów w oczodole i ich różnicowanie w kierunku adipocytów. Ponadto stwierdzono, że w tkance tłuszczowej pozagałkowej agoniści PPAR γ zwiększają ekspresję receptora TSH, który stanowi także czynnik pobudzający różnicowanie adipocytów [127–129]. Mimura i wsp. wykazali, że u osób z chorobą Gravesa-Basedowa ekspresja PPAR γ w tkance tłuszczowej pozagałkowej jest ponad 6-krotnie wyższa w czynnej orbitopatii tarczycowej w porównaniu z ekspresją receptorów w fazie remisji zmian ocznych [130]. Powyższe dane wskazują, że leczenie pioglitazonem lub RZG osób chorych na cukrzycę powinno się poprzedzić diagnostyką funkcji tarczycy w celu wykluczenia u nich chorób o podłożu autoimmunologicznym, a szczególnie choroby Gravesa-Basedowa. Poziom ekspresji

PPAR γ w tkance pozagłkowej może być dodatkowym parametrem określającym aktywność procesu autoimmunologicznego, a zastosowanie antagonistów PPAR γ , jak to wykazano w badaniach doświadczalnych, nowym sposobem leczenia orbitopatii tarczycowej.

PPAR γ w nowotworach nadnerczy

Do chwili obecnej ukazało się niewiele publikacji dotyczących receptorów PPAR γ i wpływu agonistów PPAR γ na nadnercza. Ekspresję receptorów wykazano w prawidłowych i zmienionych nowotworowo gruczołach [131, 132]. Ferruzzi i wsp. stwierdzili wyższą ekspresję w rakach kory nadnerczy niż w prawidłowych nadnerczach [131]. Natomiast Betz i wsp., oceniając PPAR γ w prawidłowych gruczołach, czynnych i nieczynnych hormonalnie gruczolakach oraz rakach kory nadnerczy, nie obserwowali różnic w liczbie receptorów [132]. Badania autora niniejszego artykułu wykazały 10-krotnie wyższą ekspresję PPAR γ w nowotworach niż w prawidłowych nadnerczach i najwyższą ekspresję receptorów w gruczolakach wydzielających aldosteron [133]. W doświadczeniach *in vitro* prowadzonych na ludzkiej linii raka nadnerczy H295R udowodniono, że TZD hamują proliferację i inwazyjność nowotworu, zwiększają ekspresję białek p21 i p27 oraz zmniejszają ekspresję cykliny D1 i E, a także wpływają na proces apoptozy, zwiększając aktywność kaspazy 3 i 7 [131, 132]. Pioglitazon i RZG wpływają także na sekrecję hormonów, pobudzając wydzielanie kortyzolu i hamując uwalnianie androgenów nadnerczowych z komórek raka kory nadnerczy [132, 134]. W Zakładzie Neuroendokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oceniono wpływ RZG na komórki usuniętych operacyjnie ludzkich guzów nadnerczy (5 gruczolaków nieczynnych hormonalnie, 4 gruczolaki wydzielające aldosteron i 1 guz wydzielający kortyzol) [135]. W 9 na 10 badanych guzów glitazon znamienne obniżył żywotność komórek nowotworowych w warunkach *in vitro*. W gruczolaku, który nie był wrażliwy na działanie RZG, odnotowano najniższą ekspresję PPAR γ .

Podsumowanie

Receptory PPAR γ występują u człowieka w przysadce, tarczycy i nadnerczach. W nowotworach gruczołów dokrewnych w większości przypadków dochodzi do nasilenia ekspresji receptorów. W licznych badaniach doświadczalnych agoniści PPAR γ wykazali właściwości przeciwnowotworowe, działając antyproliferacyjnie, proapoptotycznie, antyangiogennie, przywracając prawidłowe różnicowanie komórek, a także hamując inwazyjność nowotworów gruczołów dokrewnych. Jednakże skuteczność TZD w leczeniu chorych z gruczo-

lakami przysadki okazała się niewielka, a pojedyncze próby kliniczne u osób chorych na nowotwory tarczycy nie pozwalają obecnie jednoznacznie określić efektywności glitazonów. W przyszłych badaniach należy także wyjaśnić, które z przeciwnowotworowych właściwości TZD zależą bezpośrednio od pobudzenia PPAR γ , a które są niezależne od receptorów. Wykorzystanie ligandów PPAR γ w leczeniu nowotworów gruczołów dokrewnych wymaga więc dalszych wnikliwych badań.

Piśmiennictwo

- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649–688.
- Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421–425.
- Koeffler HP. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1–9.
- Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347: 645–650.
- Fuller G, Shields D. Podstawy molekularne biologii komórki. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
- Laudet V, Gronemeyer H. The nuclear receptor — Facts Book. Academic Press, London 2002.
- Kliwer SA, Ulmesono K, Noonan DJ i wsp. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signaling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature* 1992; 358: 771–774.
- Kota BP, Huang TH, Roufogalis BD. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res* 2004; 51: 85–94.
- Pineda Torra J, Gervois P, Steals B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 151–159.
- Kliwer SA, Sundseth SS, Jones SA i wsp. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and β . *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4318–4323.
- Bedu E, Wahli W, Desvergne B. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta as a therapeutic target for metabolic diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9: 861–873.
- Lim H, Dey SK. A novel pathway of prostacyclin signaling-hanging out with nuclear receptors. *Endocrinology* 2002; 143: 3207–3210.
- Ali FY, Davidson SJ, Moraes LA i wsp. Role of nuclear receptor signaling in platelets: antithrombotic effects of PPARbeta. *FASEB J* 2006; 20: 326–328.
- Lim H, Dey SK. PPAR delta functions as a prostacyclin receptor in blastocyst implantation. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 137–142.
- Fajas L, Auboeuf D, Raspe E i wsp. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 18779–18789.
- Clark RB. The role of PPARs in inflammation and immunity. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 388–400.
- Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA i wsp. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferators activated receptors gamma 1 and gamma 2. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 431–437.
- Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J. PPARgamma3 mRNA: a distinct PPAR-gamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett* 1998; 438: 55–60.
- Al-Shali K, Cao H, Knoers N i wsp. A single-base mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma4 promoter associated with altered *in vitro* expression and partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5655–5660.
- Mukherjee R, Jow L, Croston GE i wsp. Identification, characterization and tissue distribution of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR). Isoforms PPAR γ -2 versus PPAR γ -1 and activation with retinoid X receptor agonists and antagonists. *J Biol Chem* 1997; 272: 8071–8076.
- Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 99: 2416–2422.
- Lehmann J, Lenhard J, Oliver B i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1997; 272: 3406–3410.
- Day C. Tiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16: 179–192.
- Gale EA. Lessons from the glitazons: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357: 1870–1875.
- Sieradzki J, Witek P, Koblik T i wsp. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu AVANDIA (rosiglitazon) w leczeniu cukrzycy typu 2 — program ROSE. *Diabetol Prakt* 2006; 7: 1–7.

26. Goldberg RB. The new clinical trials with thiazolidinediones-DREAM, ADOPT, and CHICAGO: promises fulfilled? *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 435-442.
27. Elstner E, Muller C, Koshizuki K i wsp. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8806-88011.
28. Chen GG, Lee JF, Wang SH i wsp. Apoptosis induced by activation of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma is associated with Bcl-2 and NF-kappaB in human colon cancer. *Life Sci* 2002; 70: 2631-2646.
29. Hase T, Yoshimura R, Mitsuhashi M i wsp. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in human testicular cancer and growth inhibition by its agonists. *Urology* 2002; 60: 542-547.
30. Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y i wsp. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human urinary bladder carcinoma and growth inhibition by its agonists. *Int J Cancer* 2003; 104: 597-602.
31. Zang C, Wachter M, Liu H i wsp. Ligands for PPARgamma and RAR cause induction of growth inhibition and apoptosis in human glioblastomas. *J Neurooncol* 2003; 65: 107-118.
32. Terashita Y, Sasaki H, Haruki N i wsp. Decreased peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene expression is correlated with poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 238-243.
33. Capparuccia L, Marzioni D, Giordano A i wsp. PPAR gamma expression in normal human placenta, hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 574-579.
34. Sarraf P, Mueller E, Smith W i wsp. Loss-of-function mutations in PPAR γ associated with human colon cancer. *Mol Cell* 1999; 3: 799-804.
35. Cigudosa JC, Parsa NZ, Louie DC i wsp. Cytogenetic analysis of 363 consecutively ascertained diffuse large B-cell lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25: 123-133.
36. Geradts J, Fong KM, Zimmerman PV i wsp. Correlation of abnormal RB, p16ink4a, and p53 expression with 3p loss of heterozygosity, other genetic abnormalities, and clinical features in 103 primary non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 791-800.
37. Ejeskär K, Aburatani H, Abrahamsson J i wsp. Loss of heterozygosity of 3p markers in neuroblastoma tumours implicate a tumour-suppressor locus distal to the FHIT gene. *Br J Cancer* 1998; 77: 1787-1791.
38. Ikezoe T, Miller CW, Kawano S i wsp. Mutational analysis of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in human malignancies. *Cancer Res* 2001; 61: 5307-5310.
39. Costa-Guda J, Rosen E, Jensen R i wsp. Mutational analysis of PPAR γ as a candidate tumour suppressor gene in EPETs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 603-606.
40. Thompson EA. PPARgamma physiology and pathology in gastrointestinal epithelial cells. *Mol Cells* 2007; 24: 167-176.
41. Eibl G, Wente MN, Reber HA, Hines OJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces pancreatic cancer cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 522-529.
42. Kawa S, Nikaido T, Unno H i wsp. Growth inhibition and differentiation of pancreatic cancer cell lines by PPAR gamma ligand troglitazone. *Pancreas* 2002; 24: 1-7.
43. Nagamine M, Okumura T, Tanno S i wsp. PPAR gamma ligand-induced apoptosis through a p53-dependent mechanism in human gastric cancer cells. *Cancer Sci* 2003; 94: 338-343.
44. Sato H, Ishihara S, Kawashima K i wsp. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma in gastric cancer and inhibitory effects of PPARgamma agonists. *Br J Cancer* 2000; 83: 1394-1400.
45. Mueller E, Smith M, Sarraf P i wsp. Effects of ligand activation of peroxisome proliferator — activated receptor γ in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 10990-10995.
46. Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y i wsp. Inhibition of human lung cancer cell growth by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 400-405.
47. Morosetti R, Servidei T, Mirabella M i wsp. The PPAR gamma ligands PGJ2 and rosiglitazone show a differential ability to inhibit proliferation and to induce apoptosis and differentiation of human glioblastoma cell lines. *Int J Oncol* 2004; 25: 493-502.
48. Göke R, Göke A, Göke B i wsp. Pioglitazone inhibits growth of carcinoid cells and promotes TRAIL-induced apoptosis by induction of p21waf1/cip1. *Digestion* 2001; 64: 75-80.
49. Yang FG, Zhang ZW, Xin DQ i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands induce cell cycle arrest and apoptosis in human renal carcinoma cell lines. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 753-761.
50. Rumi MA, Sato H, Ishihara S i wsp. Growth inhibition of esophageal squamous carcinoma cells by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands. *J Lab Clin Med* 2002; 140: 17-26.
51. Strakova N, Ehrmann J, Dzubak P i wsp. The synthetic ligand of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ciglitazone affects human glioblastoma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 1239-1247.
52. Qin C, Burghardt R, Smith R i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists induce proteasome-dependent degradation of cyclin D1 and estrogen receptor alpha in MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63: 958-964.
53. Wang C, Pattabiraman N, Zhou JN i wsp. Cyclin D1 repression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and transactivation. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 6159-6173.
54. Hashimoto K, Ethridge RT, Evers BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits cell growth and invasion of human pancreatic cancer cells. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 32: 7-22.
55. Li MY, Deng H, Zhao JM, Dai D i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit cell growth and induce apoptosis in human liver cancer BEL-7402 cells. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1683-1688.
56. Aiello A, Pandini G, Frasca F i wsp. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* 2006; 147: 4463-4475.
57. Liu JJ, Liu PQ, Lin DJ i wsp. Downregulation of cyclooxygenase-2 expression and activation of caspase-3 are involved in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists induced apoptosis in human monocyte leukemia cells in vitro. *Ann Hematol* 2007; 86: 173-183.
58. Lin MS, Chen WC, Bai X i wsp. 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: 82-88.
59. Demetri GD, Fletcher CD, Mueller E i wsp. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3951-3956.
60. Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P i wsp. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR γ . *Mol Cell* 1998; 1: 465-470.
61. Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H i wsp. Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid* 2005; 15: 222-231.
62. Panigrahy D, Singer S, Shen LQ i wsp. PPARgamma ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. *J Clin Invest* 2002; 110: 923-932.
63. Keshamouni VG, Arenberg DA, Reddy RC i wsp. PPAR-gamma activation inhibits angiogenesis by blocking ELR+CXC chemokine production in non-small cell lung cancer. *Neoplasia* 2005; 7: 294-301.
64. Coras R, Hölsken A, Seufert S i wsp. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist troglitazone inhibits transforming growth factor-beta-mediated glioma cell migration and brain invasion. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1745-1754.
65. Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J i wsp. Decreased synthesis of matrix metalloproteinase-7 and adhesion to the extracellular matrix proteins of human colon cancer cells treated with troglitazone. *Surg Today* 2002; 32: 343-350.
66. Liu J, Lu H, Huang R i wsp. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma ligands induced cell growth inhibition and its influence on matrix metalloproteinase activity in human myeloid leukemia cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 400-408.
67. Grommes C, Landreth GE, Sastre M i wsp. Inhibition of in vivo glioma growth and invasion by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist treatment. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 1524-1533.
68. Heaney AP, Fernando M, Yong WH i wsp. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nat Med* 2002; 8: 1281-1287.
69. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest* 2003; 111: 1381-1388.
70. Winczyk K, Pawlikowski M. Immunohistochemical detection of PPAR-gamma receptors in the human pituitary adenomas: correlation with PCNA. *Folia Histochem Cytobiol* 2005; 43: 137-141.
71. Ma Y, Xia XW, Su CB i wsp. Distribution and expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma in human pituitary adenomas. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2006; 28: 375-377.
72. Emery MN, Leontiou C, Bonner SE i wsp. PPAR-gamma expression in pituitary tumours and the functional activity of the glitazones: evidence that any anti-proliferative effect of the glitazones is independent of the PPAR-gamma receptor. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 389-395.
73. Occhi G, Albiger N, Berlucchi S i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the human pituitary gland: expression and splicing pattern in adenomas versus normal pituitary. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 552-559.
74. Bogazzi F, Russo D, Locci MT i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma is highly expressed in normal human pituitary gland. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 899-904.
75. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F i wsp. Peroxisome proliferator activated receptor gamma expression is reduced in the colonic mucosa of acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2403-2406.
76. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F i wsp. PPARgamma inhibits GH synthesis and secretion and increases apoptosis of pituitary GH-secreting adenomas. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 863-875.
77. Gruszka A, Kunert-Radek J, Pawlikowski M. Rosiglitazone, PPAR-gamma receptor ligand, decreases the viability of rat prolactin-secreting pituitary tumor cells *in vitro*. *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26: 51-54.
78. Cannavò S, Ambrosi B, Chiodini I i wsp. Baseline and CRH-stimulated ACTH and cortisol levels after administration of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, rosiglitazone, in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: RC8-11.
79. Giraldi FP, Scaroni C, Arvat E i wsp. Effect of protracted treatment with rosiglitazone, a PPARgamma agonist, in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 219-224.

80. Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S i wsp. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 173–178.
81. Hull SS, Sheridan B, Atkinson AB. Pre-operative medical therapy with rosiglitazone in two patients with newly diagnosed pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 259–261.
82. Kalarritou M, Valsamakis G, Kouli C i wsp. The effects of thiazolidinedione rosiglitazone in Cushing's disease. *Hormones* 2006; 5 (supl. 1): 72 (P41).
83. Morcos M, Fohr B, Tafel J i wsp. Long-term treatment of central Cushing's syndrome with rosiglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 292–297.
84. Suri D, Weiss RE. Effect of pioglitazone on adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1340–1346.
85. Catrina SB, Virtanen K, Hällsten K i wsp. Effect of rosiglitazone on early-morning plasma cortisol levels. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 763–764.
86. Andreassen M, Kristensen LØ. Rosiglitazone for prevention or adjuvant treatment of Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 503–505.
87. Mullan KR, Leslie H, McCance DR i wsp. The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma ACTH levels in patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 519–522.
88. Munir A, Song F, Ince P i wsp. Ineffectiveness of rosiglitazone therapy in Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1758–1763.
89. Bastemir M, Akin F, Yaylali GF. The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in patients with acromegaly. *Neuroendocrinology* 2007; 86: 119–123.
90. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L i wsp. PAX8-PPARGamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000; 289: 1357–1360.
91. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL i wsp. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3947–3952.
92. Martelli ML, Iuliano R, Le Pera I i wsp. Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4728–4735.
93. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM i wsp. PAX8-PPARGamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1016–1023.
94. Aldred MA, Morrison C, Gimm O i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is frequently downregulated in a diversity of sporadic nonmedullary thyroid carcinomas. *Oncogene* 2003; 22: 3412–3416.
95. Cheung L, Messina M, Gill A i wsp. Detection of the PAX8-PPAR gamma fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 354–357.
96. Dwight T, Thoppe SR, Foukakis T i wsp. Involvement of the PAX8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma rearrangement in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4440–4445.
97. French CA, Alexander EK, Cibas ES i wsp. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol* 2003; 162: 1053–1060.
98. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW i wsp. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2318–2326.
99. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN i wsp. Molecular profile and clinicopathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 71–77.
100. Lacroix L, Mian C, Barrier T i wsp. PAX8 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma 1 gene expression status in benign and malignant thyroid tissues. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 367–374.
101. Marques AR, Espadinha C, Frias MJ i wsp. Underexpression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma in PAX8/PPARGamma-negative thyroid tumours. *Br J Cancer* 2004; 91: 732–738.
102. Castro P, Roque L, Magalhaes J i wsp. A subset of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma harbors the PAX8-PPARGamma translocation. *Int J Surg Pathol* 2005; 13: 235–238.
103. Karger S, Berger K, Eszlinger M i wsp. Evaluation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in benign and malignant thyroid pathologies. *Thyroid* 2005; 15: 997–1003.
104. Lacroix L, Lazar V, Michiels S i wsp. Follicular thyroid tumors with the PAX8-PPARGamma1 rearrangement display characteristic genetic alterations. *Am J Pathol* 2005; 167: 223–231.
105. Sahin M, Allard BL, Yates M i wsp. PPARgamma staining as a surrogate for PAX8/PPAR gamma fusion oncogene expression in follicular neoplasms: clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 463–468.
106. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ i wsp. PAX8-PPARGamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 213–220.
107. Foukakis T, Au AY, Wallin G i wsp. The Ras effector NORE1A is suppressed in follicular thyroid carcinomas with a PAX8-PPARGamma fusion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1143–1149.
108. Reddi HV, McIver B, Grebe SK i wsp. The paired box-8/peroxisome proliferator-activated receptor-gamma oncogene in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148: 932–935.
109. Hibi Y, Nagaya T, Kambe F i wsp. Is thyroid follicular cancer in Japanese caused by a specific t(2; 3)(q13; p25) translocation generating Pax8-PPAR gamma fusion mRNA? *Endocr J* 2004; 51: 361–366.
110. Gregory Powell J, Wang X i wsp. The PAX8/PPARGamma fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPARgamma inhibition. *Oncogene* 2004; 23: 3634–3641.
111. Au AY, McBride C, Wilhelm KG Jr i wsp. PAX8-peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARGamma) disrupts normal PAX8 or PPARgamma transcriptional function and stimulates follicular thyroid cell growth. *Endocrinology* 2006; 147: 367–376.
112. Chung SH, Onoda N, Ishikawa T i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation induces cell cycle arrest via the p53-independent pathway in human anaplastic thyroid cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 1358–1365.
113. Ohta K, Endo T, Haraguchi K i wsp. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2170–2177.
114. Klopper JP, Hays WR, Sharma V i wsp. Retinoid X receptor-gamma and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression predicts thyroid carcinoma cell response to retinoid and thiazolidinedione treatment. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1011–1020.
115. Chung SH, Onoda N, Ishikawa T i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation induces cell cycle arrest via the p53-independent pathway in human anaplastic thyroid cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 1358–1365.
116. Frohlich E, Machicao F, Wahl R. Action of thiazolidinediones on differentiation, proliferation and apoptosis of normal and transformed thyrocytes in culture. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 291–303.
117. Chen Y, Wang SM, Wu JC i wsp. Effects of PPARgamma agonists on cell survival and focal adhesions in a Chinese thyroid carcinoma cell line. *J Cell Biochem* 2006; 98: 1021–1035.
118. Vella V, Sciacca L, Pandini G i wsp. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol* 2001; 54: 121–124.
119. Vella V, Pandini G, Sciacca L i wsp. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 245–254.
120. Weng JR, Chen CY, Pinzone JJ i wsp. Beyond peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling: the multi-facets of the anti-tumor effect of thiazolidinediones. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 401–413.
121. Phillips JC, Petite C, Willi JP i wsp. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, on dedifferentiated thyroid cancers. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 1183–1186.
122. Kebebew E, Peng M, Reiff E i wsp. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006; 140: 960–966.
123. Starkey K, Heufelder A, Baker G i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contra-indication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 55–59.
124. Levin F, Kazim M, Smith TJ i wsp. Rosiglitazone-induced proptosis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 119–121.
125. Dorkhan M, Lantz M, Frid A i wsp. Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 35–39.
126. Lee S, Tsirbas A, Goldberg RA i wsp. Thiazolidinedione induced thyroid associated orbitopathy. *BMC Ophthalmol* 2007; 7: 1–4.
127. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM i wsp. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARGamma), and thyrotropin receptor by PPARgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2352–2358.
128. Pasquali D, Pierantoni GM, Fusco A i wsp. Fenofibrate increases the expression of high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) gene and induces adipocyte differentiation of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol* 2004; 33: 133–143.
129. Pistrosch F, Herbrig K, Oelschlaegel U i wsp. PPARgamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory activity of cultured endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005; 183: 163–167.
130. Mimura LY, Villares SM, Monteiro ML i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression in orbital adipose/connective tissues is increased during the active stage of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 13: 845–850.
131. Ferruzzi P, Ceni E, Tarocchi M i wsp. Thiazolidinediones inhibit growth and invasiveness of the human adrenocortical cancer cell line H295R. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1332–1339.
132. Betz MJ, Shapiro I, Fassnacht M i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists suppress adrenocortical tumor cell proliferation and induce differentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3886–3896.
133. Winczyk K, Kubiak R, Kolomecki K i wsp. Immunohistochemical detection of PPAR γ and also PCNA in the human adrenal tumours. *Hormones* 2006; 5 (supl. 1): 110–111 (P173).
134. Kempná P, Hofer G, Mullis PE i wsp. Pioglitazone inhibits androgen production in NCI-H295R cells by regulating gene expression of CYP17 and HSD3B2. *Mol Pharmacol* 2007; 71: 787–798.
135. Winczyk K, Ławnicka H, Fuss-Chmielewska J i wsp. Inhibitory effect of rosiglitazone — PPARgamma receptor ligand on growth of human adrenocortical tumor cells in vitro. Presented at ECE 2007, Budapest, Hungary. *Endocrine Abstracts* 14 P160.