January & February 2024. Vol 22. No 6

Jundishapur
Journal of Medical Sciences

Review Paper

A review of the Role of Activated Peroxisome Proliferator-activated Receptors (PPARs) in Regulating Immune Responses and Their Targeting for the Treatment of Immune-related Disease

Masoumeh Hosseini[1], Rana Ezzeddini[2], *Amir Salek Farrokhi[1,3]

1. Department of immunology, Faculty of Medical Sciences Semnan University, Semnan, Iran.
2. Department of Biochemistry, Faculty of Medical Sciences Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
3. Department of immunology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Hosseini M, Ezzeddini R, Salek Farrokhi A. [A review of the Role of Activated Peroxisome Proliferator-activated Receptors (PPARs) in Regulating Immune Responses and Their Targeting for the Treatment of Immune-related Disease (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2024; 22(6):650-677. 10.22118/jsmj.2024.429805.3328

https://doi.org/10.22118/jsmj.2024.429805.3328

ABSTRACT

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), belonging to the superfamily of nuclear receptors, serve as transcription factors upon ligand binding, either with endogenous or synthetic ligands, forming heterodimers with Retinoid X Receptors (RXRs). They initiate gene transcription to harmonize lipid and carbohydrate metabolism with cell proliferation and differentiation. Fatty acids and their derivatives are natural ligands. To date, three subtypes of PPARs have been identified: PPARα, PPARγ, and PPARβ/δ, each having drug agonists and antagonists developed. Furthermore, universal agonists have been designed to target combinations of these subgroups to mitigate drug side effects. PPARs control cellular energy homeostasis and are also expressed in immune cells, where they play a vital role in their differentiation and fate. Given the significant impact of PPAR activity on both innate and adaptive immune cell function and their involvement in immune-related diseases, e.g., antiphospholipid syndrome, hepatitis, myocarditis, neurodegenerative diseases, psoriasis, asthma, inflammatory bowel disease, renal inflammation and atherosclerosis, it is conceivable to treat some of these diseases by modulating these transcription factors. Furthermore, due to the significant role of PPARs in regulating tissue metabolism, several instances of them have been investigated.

Keywords PPARs, Immune response, Molecular targeted therapy.

Received: 10 Dec 2023
Accepted: 28 Jan2024
Available Online: 29 Feb 2024

Corresponding Author:
Amir Salek Farrokhi
Address: Department of Immunology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.
Tel: +98-9128905241
E-Mail: A_salek@pasteur.ac.ir

Jundishapur
Journal of Medical Sciences

Extended Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are part of the nuclear hormone receptor superfamily and, following binding with natural or synthetic ligands and the formation of a heterodimer with Retinoic X receptors (RXR), act as transcription factors. They initiate gene transcription to coordinate lipid and carbohydrate metabolism with the state of cell proliferation and differentiation. Fatty acids and their derivatives are natural ligands. In recent years, numerous studies have been conducted on the role of PPARs in immune cells. As metabolic regulators, PPARs play a role in directing the differentiation and expansion of immune cells. These effects play an important role in organs that are affected by metabolic disorders due to PPAR dysfunction. PPARs are involved in a wide range of human diseases, such as cancer, metabolic diseases, and autoimmune diseases. Efforts have been made to target them for therapeutic purposes in several diseases. Members of the PPAR family are the most important regulators of lipid, carbohydrate metabolism, and energy homeostasis. Their activation plays a very important role in the function of organs such as the heart, liver, kidneys, skin, muscles, and the nervous system. PPARs are suitable targets for the treatment of metabolic diseases. The role of different members of this family in the differentiation and function of immune cells has also been identified; they guide the differentiation of immune cells through the regulation of metabolism. PPARs are mediators of macrophage polarization and are the main regulators of the activation, expansion, and differentiation of T cells. They also regulate the production of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). The temporary expression and function of PPARs in specific cells provide a new opportunity for therapeutic intervention to modify the innate and adaptive immune cell function; that is, by regulating immune cell activity, we could treat inflammatory, autoimmune, transplant, nervous system, and cancer diseases. New findings regarding the regulation of PPAR translation have provided the basis for the production of new therapeutic compounds for targeted activation of specific cells. New compounds that act as agonists for more than one type of PPAR enable simultaneous targeting of these nuclear receptors to maximize therapeutic efficacy with minimal toxicity. Several synthetic ligands for PPARs have been produced and used in the field of therapy. The role of PPARs in innate and adaptive immune cells under conditions of cancer has been extensively studied; as factors that influence the development and evolution of cancer and its response to drugs may also affect the fate of immune cells through intervention in PPAR signaling. The presence of PPAR defects in all cells or specific cells affects tumor progression; this indicates that PPARs are potential targets for cancer therapy. So far, three types of PPAR have been identified: PPARα, PPARγ, and PPARβ/δ. For each of these three subgroups, drug agonists and antagonists have been produced. In addition, panagonists have been designed to target a combination of these subgroups to reduce the side effects of drugs. PPARs control energy homeostasis in cells. Moreover, they are expressed in immune cells and play an important role in their differentiation and fate. Given the impact of PPAR activity on the function of innate and adaptive immune cells, targeting these transcription factors could be an effective treatment for immune-related diseases.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

As this study is a literature review and does not involve the use of human or animal samples, ethical approval was not required.

Funding

This research was not supported by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contributions

Conceptualization, Editing & review: Amir Salek Farrokhi, Masoumeh Hosseini, Rana Ezzeddini.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

مجله علمی پزشکی
جنـــدی شـــاپور

مقاله پژوهشی

مروری بر نقش گیرنده‌های فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زومی (PPARs) در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و هدف‌گیری آن‌ها جهت درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی

معصومه حسینی[۱]، رعنا عزالدینی[۲]، *امیر سالک فرخی[۳]

۱. گروه ایمونولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۲. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۳. گروه ایمونولوژی، انستیتو پاستور، تهران، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Hosseini M, Ezzeddini R, Salek Farrokhi A. [A review of the Role of Activated Peroxisome Proliferator-activated Receptors (PPARs) in Regulating Immune Responses and Their Targeting for the Treatment of Immune-related Disease (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2024; 22(6):650-677. 10.22118/jsmj.2024.429805.3328

https://doi.org/10.22118/jsmj.2024.429805.3328

CC BY NC

چکیده

گیرنده‌های فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زومی (PPARs: Peroxisome proliferator-activated receptors)، به ابرخانوادهٔ گیرندهٔ هسته‌ای هورمون تعلق دارند و پس از اتصال لیگاند طبیعی یا مصنوعی و تشکیل هتروداِیمر با گیرنده‌های رتینوئیک X (RXR: Retinoic X receptors)، به‌عنوان فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند. آنها رونویسی از ژن‌ها را آغاز می‌کنند تا متابولیسم لیپید و کربوهیدرات را با وضعیت تکثیر و تمایز سلول هماهنگ کنند. اسیدهای‌چرب و مشتقات آنها، لیگاندهای طبیعی هستند. تاکنون سه نوع PPAR شناسایی شده است: PPARα، PPARγ و PPARβ/δ. برای هریک از این سه زیرگروه، آگونیست و آنتاگونیست‌های دارویی تولید شده است. علاوه‌براین، آگونیست‌های همگانی(Panagonists) نیز برای هدف قراردادن ترکیبی این زیرگروه‌ها طراحی شده‌اند تا عوارض جانبی داروها کاهش یابد. PPARs، هومئوستاز انرژی در سلول‌ها کنترل می‌کنند. به‌علاوه، در سلول‌های ایمنی نیز بیان می‌شوند و نقش مهمی در تمایز و سرنوشت آنها دارند. با توجه به تأثیر فعالیت PPARs بر عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی و همچنین، نقش آنها در بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی، می‌توان با هدف قراردادن این فاکتورهای رونویسی، برخی از بیماری‌ها را نظیر سندرم آنتی‌فسفولیپید، التهاب کبد، میوکاردیت، بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ سیستم عصبی، پسوریازیس، آسم، بیماری التهابی روده، التهاب کلیه، اترواسکلروز درمان کرد. علاوه‌براین، به دلیل اهمیت نقش PPARها در تنظیم متابولیسم بافت‌ها، چند مورد از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفتند.

کلیدواژه‌ها PPARs، پاسخ ایمنی، درمان هدفمند مولکولی.

تاریخ دریافت: ۱۹ آذر ۱۴۰۲
تاریخ پذیرش: ۰۸ بهمن ۱۴۰۲
تاریخ انتشار: ۱۵ اسفند ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:
امیر سالک فرخی
نشانی: گروه گروه ایمونولوژی، انستیتو پاستور، تهران، ایران.
تلفن: ۰۹۱۲۸۹۰۵۲۴۱
رایانامه: A_salek@pasteur.ac.ir

مقدمه

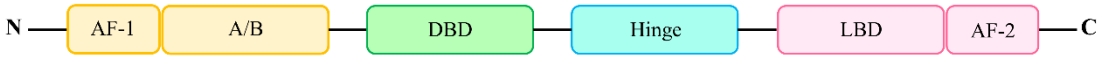
تقریباً ۳۰ سال پیش، گیرنده‌های فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زومی (Peroxisome proliferator-activated receptors: PPARs) در جوندگان کشف شدند [۱]؛ در دهۀ ۹۰ میلادی محققان دریافتند که ترکیبات گوناگون، اما دارای ویژگی‌های شیمیایی مشابه، قادر به افزایش تعداد و اندازۀ پراکسی‌زوم‌های سلول‌های کبدی و کلیوی جوندگان هستند. تیمار جوندگان با این ترکیبات، بتا–اکسیداسیون اسیدهای‌چرب را افزایش داد و باعث ایجاد هپاتومگالی و سرطان شد؛ این تظاهرات در انسان رخ نداد [۲]. این ترکیبات شامل علف‌کش‌ها، نرم‌کننده‌های فتالات (Phthalate plasticizers) (افزودنی پلیمری) و از همه مهم‌تر، کلاس فیبرات از داروهای هایپولیپیدمیک هستند که بعدها، «تکثیرکنندگان پراکسی‌زوم» نام گرفتند [۳]. PPARs عضو زیرگروه ۱ گیرندۀ هسته‌ای هورمون در ابرخانوادۀ فاکتورهای رونویسی هستند و توسط اسیدهای‌چرب، فعال می‌شوند. این فاکتورهای رونویسی به سه گروه γ ،α و δ/β تقسیم می‌شوند.

با وجود اینکه همگی نقش مهمی در هومئوستاز انرژی دارند، اما هریک از آنها عملکرد و جایگاه بیان منحصر به فردی دارد [۴, ۵]. هدف از این مقاله مرور نقش انواع گیرنده‌های فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زومی (PPARs) و عملکرد آن ها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و همچنین اهمیت هدف‌گیری PPARs جهت درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی می‌باشد.

PPARs، همانند سایر گیرنده‌های هسته‌ای متشکل از چهار دامنۀ عملکردی به نام A/B، C، D و E/F هستند. دامنۀ A/B در انتهای N قرارگرفته است و دارای AF-1 مستقل از لیگاند (Ligand-independent activation function 1) می‌باشد که عامل فسفریلاسیون PPAR است. دامنۀ مرکزی، به نام دامنۀ متصل‌شونده به DNA (DBD: DNA binding domain) یا دامنۀ C شناخته می‌شود که متشکل از دو ساختار انگشت روی (Zinc fingers) است و برای اتصال PPAR به PPRE (Peroxisome proliferator response element) موجود در پیش‌برندۀ (Promoter) ژن‌های هدف ضروری است. لازم به توضیح است که موتیف PPRE، متشکل از دو توالی ۶ نوکلئوتیدی (AGGTCA) با تکرار مستقیم است که توسط یک نوکلئوتید از یکدیگر جدا شده‌اند [۶]. ناحیۀ لولا (Hinge Region) یا دامنۀ D، به‌عنوان یک رابط انعطاف‌پذیر، DBD و دامنۀ متصل‌شونده به لیگاند (LBD: Ligand-binding domain) را به یکدیگر متصل می‌کند. همچنین، جایگاه اتصال کوفاکتورهای گوناگون می باشد. دامنۀ E یا LBD، متشکل از ۱۲ عدد پیچۀ آلفا (Alpha helix) است که با ایجاد پاکت اتصالی هیدروفوب به شکل ۷، مولکول را قادر به اتصال به لیگاندهای چربی‌دوست درون‌زاد (Endogenous lipophilic ligands) یا برون‌زاد (Exogenous lipophilic ligands) می‌کند و بدین ترتیب، خاصیت اتصال به لیگاند اختصاصی را ایجاد می‌کند. اتصال لیگاند، LBD را پایدار می‌کند و موجب ایجاد تغییرات فضایی می‌شود که برهمکنش با کمپلکس‌های کمک‌فعال‌کننده (Co-activator) را امکان‌پذیر می‌کنند. فراخوانی کوفاکتورهای PPAR که در فرایند رونویسی درگیر هستند، توسط AF-2 وابسته به لیگاند (Ligand-dependent activation function-2) (واقع در دامنۀ E/F)، میانجی‌گری می‌شود. فعالیت رونویسی PPARs، نیازمند اتصال همزمان لیگاندهای لیپیدی، تشکیل هترودایمر با گیرندۀ هسته‌ای دیگر یعنی RXR (Retinoid-X receptor) ، برهمکنش با تعدادی از کمک‌فعال‌کننده‌های رونویسی، شامل PGC-1α و PGC-1β (PPARγ coactivator-1α and β) و اتصال کمپلکس به PPREs در پیش‌برندۀ ژن‌های هدف است (شکل ۱) [۴, ۷]. هر عضو PPAR، دارای لیگاند ترجیحی متفاوتی است که این تفاوت، در اندازۀ پاکت اتصالی یا میزان تمایل آن به لیپید است [۸]. مطالعات متعددی با استفاده از تکنیک HDX-MS (Hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry) انجام شده‌اند و چگونگی القا وضعیت‌های متفاوت ساختاری و عملکردی PPARs، پس از اتصال آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها یا آگونیست‌های معکوس را نشان داده‌اند [۹].

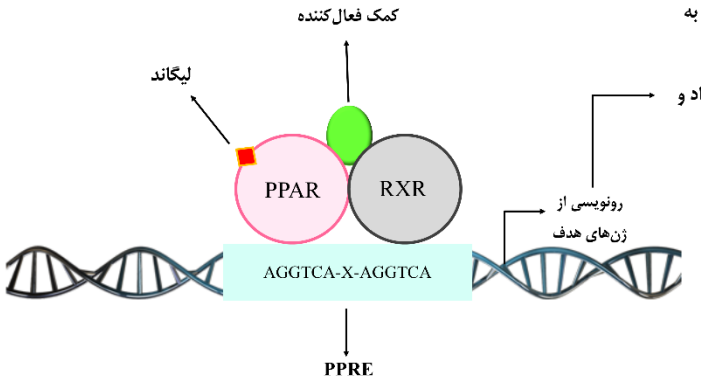
PPARs، توسط ژن‌های مجزای دارای توالی‌های متفاوت، اما مشترک بین گونه‌ها کد می‌شوند. ژن *PPARα*، در کروموزوم ۲۲، ژن *PPARγ* در کروموزوم ۳ و ژن *PPARβ/δ* در کروموزوم ۶ واقع شده‌اند [۶]. متابولیت‌های مشتق از چربی نظیر اسیدهای چرب، استیل‌کوآ (acyl-CoAs)، گلیسرول فسفولیپیدها و ایکوزانوئیدها انواعی از لیگاندهای طبیعی PPAR هستند. لیپیدهای رژیم غذایی، PPAR را فعال می‌کنند؛ این موضوع، با مشاهدۀ القا افزایش بیان ژن‌های هدف PPARα در کبد و ژن‌های هدف PPARβ/δ در عضلۀ اسکلتی به‌واسطۀ مصرف رژیم غذایی با چربی بالا (HDF: High-fat diet) در موش‌ها، تایید شده است [۱۰, ۱۱]. از دیگر لیگاندهای طبیعی، می‌توان به پروستاگلاندین‌ها و پروستاسیکلین‌ها اشاره کرد [۱۲]. فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های مصنوعی برای PPARs در دسترس هستند. درحال حاضر، آگونیست‌های PPARα (نظیر فیبرات‌ها) در شرایط بالینی به‌منظور کاهش لیپید، جلوگیری از آترواسکلروز و بیماری قلبی ـ عروقی استفاده می‌شوند [۱۳, ۱۴]، این درحالی است که آگونیست‌های PPARγ (نظیر تیازولیدیندیون‌ها یا TZDs: Thiazolidinediones) از طریق افزایش حساسیت به انسولین، عمدتاً در عضلۀ اسکلتی و بافت چربی، باعث کاهش گلوکز می‌شوند [۱۵]. علاوه‌براین، مصارف رایج جهت درمان بیماری‌های مرتبط با متابولیسم و بیماری‌های متابولیکی، PPARs در طیف وسیعی از بیماری‌ها درگیر هستند؛ به این ترتیب، استفاده از تنظیم‌کننده‌های PPARs می‌تواند در درمان بیماری‌های تخریب‌کنندۀ سیستم عصبی [۱۶]، بیماری‌های کبدی و کلیوی [۱۷, ۱۸]، بیماری‌های خودایمنی و التهابی [۱۹, ۲۰] و سرطان [۲۱, ۲۲] سودمند باشد.

(الف



(ب

- تمایز آدیپوسیت و متابولیسم لیپید
- هومئوستاز گلوکز و حساسیت به انسولین
- جلوگیری از پاسخ التهابی مازاد و بیماری‌های التهابی
- کنترل تکثیر و مهاجرت سلول
- تنظیم تمایز سلول‌های ایمنی



شکل ۱. ساختمان مشترک PPARs و پیامدهای رونویسی از ژن‌های هدف. الف) دامنه‌های ساختاری و عملکردی PPARs انسانی. دامنهٔ A/B در انتهای N متشکل از AF-1 مستقل از لیگاند است. DBD؛ دامنهٔ متصل‌شونده به DNA، Hing؛ ناحیه لولا، LBD؛ دامنهٔ متصل‌شونده به لیگاند در انتهای C متشکل از AF-2 وابسته به لیگاند است. ب) هتروداِیمر PPAR/RXR از طریق دامنهٔ DBD به PPRE واقع در ناحیهٔ پیشبرندهٔ ژن هدف اتصال می‌یابد و رونویسی از آن را آغاز می‌کند. AF-1: Ligand-independent activation function 1; DBB: DNA binding domain; LBD: Ligand-binding domain; AF-2: Ligand-dependent activation function-2; PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor; RXR: Retinoid-X receptor; PPRE: Peroxisome proliferator response element

روش بررسی

در این مقاله از حدود دویست مقاله برای گردآوری نتایج در مورد نقش انواع گیرنده‌های فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زومی و عملکرد آن ها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و اهمیت هدف گیری آن ها جهت درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی استفاده شد. در جستجوی مقاله ها در سایت های PubMed، Web of Science و Scopus از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۲۳ از ترکیب کلیدواژه های مختلف استفاده شد که عبارتند از: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR delta, PPAR gamma and PPAR-beta))، (Immune system Immunity, Lymphocytes, Macrophages, NK cells, Neutrophils, Dendritic cells, T-Lymphocytes, Regulatory, B-Lymphocyte Subsets, Monocytes, Immune System Diseases))، (PPAR and Innate and Adaptive Immunity)، (PPAR and Inflammation, Inflammatory diseases)، (PPAR and Tissue, Metabolism PPAR and Therapy, Therapeutics,)، (Molecular Targeted Therapy).

یافته ها

در این مقاله، پس از جستجوی اولیه در پایگاه های جستجوی مقاله بین سال های ۱۹۹۹ تا ۲۰۲۳ تعداد ۳۵۵۷ مقاله به دست آمد که پس از ارزیابی‌های اولیه ۱۰۰۰ عدد از آن ها انتخاب شد. با بررسی های دقیق تر ۲۰۰ مقاله برای جمع آوری نتایج انتخاب شدند که شامل ۱۷۵ مقاله پژوهشی و ۲۵ مقاله مروری بود.

نقش PPARs در سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی

در سال‌های اخیر، مطالعات زیادی در ارتباط با نقش PPARs در سلول‌های ایمنی انجام شده است. PPARs به عنوان تنظیم‌کننده‌های متابولیسم، در هدایت تمایز، گسترش و سرنوشت تعهد سلول‌های ایمنی نقش دارند. این اثرات، نقش مهمی در ارگان‌هایی دارند که به‌دنبال نقص در عملکرد PPARs، دچار اختلالات متابولیکی می‌شوند.

PPARγ

PPARγ مهم‌ترین عضو خانوادهٔ PPAR و رایج‌ترین هدف برای مداخلات

درمانی است. این پروتئین، هومئوستاز سیستم ایمنی را با تنظیم سرنوشت و عملکرد انواع مختلف سلول‌ها کنترل می‌کند. PPARγ یکی از کنترل‌کننده‌های قطبیت، بلوغ، تغییرات اپی‌ژنتیک و متابولیسم در ماکروفاژها است [۲۰, ۲۳]. این سلول‌ها از طریق تمایز یافتن به M1 التهاب‌زا یا M2 ضد التهاب، با ریزمحیط‌های متفاوت سازگار می‌شوند [۲۴]. فعالیت PPARγ در ماکروفاژها، تمایز آنها به M2 را پس از مواجهه با IL-4، تنظیم می‌کند؛ این توانایی عمدتاً از طریق افزایش بیان آرژیناز–۱ میانجی‌گری می‌شود. تحت شرایط القا M2 توسط IL-4، میزان فعالیت آرژیناز–۱ (نشانگر قطبیت M2) در گروه موش‌های دارای حذف ژن *PPARγ* در ماکروفاژهای مشتق از مغزاستخوان (BMDM: Bone marrow derived macrophages)، در مقایسه با گروه کنترل شدیداً کاهش پیدا می‌کند [۲۵]. ترشح GDF3 (Growth differentiation factor 3) (میانجی اصلی بازسازی عضله) از ماکروفاژهای ترمیمی در پاسخ به کاردیوتوکسین، تحت کنترل PPARγ است [۲۶]. از سوی دیگر ماکروفاژهای دارای حذف ژن (PPARγ knockout macrophages) *PPARγ*، در محیط کشت حاوی LPS (Lipopolysaccharide) (عامل قطبیت M1)، میزان بالایی از سایتوکاین‌های التهاب‌زا نظیر IL-6، IL-12، IL-1β و TNF-α را بیان می‌کنند که نشانگرهای قطبیت M1 هستند [۲۷]. PPARγ با مسیر پیام‌رسانی STAT6 (Signal transducer and activator of transcription 6 signaling pathway) همکاری می‌کند و STAT6 نیز به نوبهٔ خود، پیام‌رسانی PPARγ (Signaling) در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را تسهیل می‌کند [۲۸].

فعالیت PPARγ در ایجاد تعادل بین M1 و M2 در انسان اهمیت دارد. میزان ماکروفاژهای M2 در ضایعات آترواسکلروتیک با میزان بیان PPARγ ارتباط دارد [۲۹]. PPARγ علاوه‌بر تنظیم قطبیت ماکروفاژها، نقش مهمی در تبدیل شدن آنها به سلول‌های کف‌آلود (Foam cells) دارد که درپی انباشته‌شدن چربی، بر دیوارهٔ عروق خونی قرار می‌گیرند.

بیان CD36 (گیرندهٔ رفتگر ماکروفاژ: Macrophage scavenger receptor) که برای تشکیل سلول کف‌آلود و متعاقباً رسوب چربی در عروق (Atherogenesis) ضروری است، به PPARγ وابسته می‌باشد. کریستال‌های کلسترول می‌توانند از طریق گزانتین اکسیداز (Xanthine oxidase) و NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)، باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS: Reactive oxygen species) شوند که می‌توانند BTK (Bruton's tyrosine kinase) را فعال کنند. فسفریلاسیون پروتئین p300 توسط BTK فعال، باعث ایجاد برهمکنش p300-STAT1-PPARγ می‌شود. اتصال کمپلکس به نوکلئوتید ۱۰۷ موجود در پیش‌برندهٔ ژن *CD36*، به آغاز بیان CD36، جذب oxLDL و تشکیل سلول کف‌آلود منجر می‌شود [۳۰, ۳۱]. اهمیت این سازوکار، با مشاهدهٔ کاهش توانایی ماکروفاژهای دارای نقص PPARγ در برداشت و تجزیهٔ oxLDL تأیید شده است [۳۲]. نکتهٔ قابل توجه این است که نه‌تنها برداشت کلسترول، بلکه خروج آن (به‌واسطهٔ فعالیت خانوادهٔ ABCA1: ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1) نیز تحت کنترل PPARγ است [۳۳].

علاوه‌بر اثرات ضد التهابی PPARγ با القا قطبیت M2، این پروتئین بر بلوغ سلول‌های دندرتیک (DC: Dendritic cells) نیز اثر منفی دارد. به این ترتیب که باعث کاهش بیان IL12، CXCL10، CCL5، CD80، CD81، CD86 و CD40 و افزایش بیان مولکول مهاری B7H1 در DCs انسان می‌شود. این اثرات از طریق مهار مسیر پیام‌رسانی NF-κB اعمال می‌شوند. علاوه‌براین، فعالیت PPARγ در DCs، موجب کاهش بیان CCR7 می‌شود که تضعیف پاسخ به CCL19 و CCL21 را به‌دنبال دارد؛ در نتیجه، لانه‌گزینی آنها در بافت‌های لنفاوی ثانویه کاهش می‌یابد [۳۴].

DCها نقش مهمی در کنترل آنرژی (در شرایط برون‌تنی: In vitro) و تحمل (در شرایط درون‌تنی: In vivo) سیستم ایمنی دارند؛ PPARγ، تنظیم‌کنندهٔ اصلی بلوغ عملکردی این سلول‌ها است، بنابراین توانایی آنها را برای تحریک سلول T به ایجاد پاسخ ایمنی یا تحمل ایمنی، هدایت می‌کند. برای مثال، فعالسازی مداوم PPARγ در DC موش به‌واسطهٔ آگونیست، موجب کاهش بلوغ این سلول و درپی آن، کاهش بیان مولکول‌های کمک‌محرک و IL-12 می شود؛ بنابراین، توانایی DC برای تحریک سلول‌های $CD4^+$ T بکر در شرایط برون‌تنی، مهار می گردد. این اثرات، زمانی از بین می‌روند که DCs موشی فاقد ژن *PPARγ* باشند. این موضوع، حاکی از اختصاصی بودن اثرات تعدیل دارویی پیام‌رسانی PPARγ است. در مقابل، حذف ژن *PPARγ*، خاصیت ایمنی‌زایی (Immunogenicity) DC را افزایش می‌دهد که نشان‌دهندهٔ نقش PPARγ در سرکوب فعالیت این سلول است [۳۵]. در DCs مشتق از مونوسیت انسانی، فعال‌شدن PPARγ با 15d-PGJ_2 (15-Deoxy-Delta-12,14-prostaglandin J_2) یا تروگلیتازون (Troglitazone) ، سرکوب تحریک این سلول‌ها از طریق لیگاندهای TLR2 (Toll-like receptor 2) ، TLR3، TLR4 و TLR7 را درپی داشت که با کاهش بیان مولکول‌های کمک‌محرک، مولکول‌های چسبان و کاهش ترشح سایتوکان‌ها و کموکاین‌ها مشخص شد [۳۶]. این اثرات با مهار فعال‌شدن مسیرهای MAPK (Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway) و NF-κB (Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells) به‌واسطهٔ TLR، میانجی‌گری شده و به کاهش توانایی DC در تحریک تکثیر سلول T منجر می‌شوند؛ این یافته، بر اثر مهاری فعالیت PPARγ بر بلوغ DC تأکید دارد. بیان PPARγ در DC، تحمل ایمنی در مسیرهای هوایی را نیز تنظیم مـی‌کند و برای مهار تولید سایتوکاین‌های T_H17 و القا سلول T تنظیمی

(Treg: Regulatory T cells) ضروری است [۳۷]. همچنین، مشخص شده است که فعال‌شدن PPARγ در DCs مشتق از مونوسیت انسانی، موجب افزایش قدرت فاگوسیتوز، پردازش و عرضهٔ آنتی‌ژن لیپیدی با مولکول CD1d به سلول‌های iNKT می‌شود و افزایش فعالیت و تکثیر آنها را درپی دارد [۳۸].

PPARγ، در تنظیم فعالیت سلول‌های ایمنی تطبیقی نیز نقش دارد. مشخص شده است که فعال‌شدن PPARγ در سلول‌های $CD4^+$ T موشی، تمایز T_H17 را از طریق مهار بیان RORγt (RAR-related orphan receptor gamma)، سرکوب می‌کند. فعالسازی PPARγ با دارو نیز از رونویسی RORγt ممانعت می‌کند.

نقش فیزیولوژیک متضاد PPARγ در تمایز T_H17، با فعالسازی لیگاند درون‌زاد نیز تأیید شده است. علاوه‌براین، سلول‌های $CD4^+$ T انسان‌های سالم و بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز (MS: Multiple sclerosis)، در مقابل سرکوب تمایز به T_H17 توسط PPARγ، حساسیت نشان دادند [۳۹]. نقش PPARγ، به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ پاسخ‌های T_H17 تأیید شده است؛ این موضوع، با مشاهدهٔ افزایش تولید IL-17A توسط سلول‌های $CD4^+$ T انسانی دارای PPARγ siRNAs مشخص شده است. این اثرات، منحصراً در سلول‌های T زنان ردیابی شدند. در این راستا، روزیگلیتازون (Rosiglitazone) (لیگـاند مصنوعـی PPARγ) تـولید IL-17 تـوسط سلول‌های $CD4^+$ T زنان را کاهش داد [۴۰]. به‌طور کلی، میزان بیان PPARγ در سلول‌های T زنان بیشتر از مردان است [۴۰] و تیمار سلول‌های T مردان با استرادیول موجب افزایش بیان PPARγ می‌شود؛ این یافته، نشان‌دهندهٔ اثر شدید استروژن بر تنظیم بیان PPARγ در سلول‌های T است [۴۱]. در مطالعه‌ای، ضرورت وجود محور پیام‌رسانی TCR–mTORC1–PPARγ و TCR–mTORC1–SREBP1، جهت فعالسازی متابولیسم اسیدچرب در سلول‌های $CD4^+$ T فعال را نشان داده شده است. PPARγ با اتصال به DNA، بیان ژن‌های مرتبط با برداشت و متابولیسم اسیدچرب را تنظیم می‌کند. بنابراین، اگرچه PPARγ تمایز سلول‌های اجرایی با ویژگی‌های T_H17 را مهار می‌کند، اما در تولید سلول‌های خاطره که وابسته به متابولیسم اسیدچرب هستند، درگیر می‌باشد [۴۲].

فعالیت PPARγ برای تمایز سلول‌های Treg در بافت چربی احشایی (VAT: Visceral adipose tissue) ضروری است. این پروتئین، هدایت‌کنندهٔ تمایز جمعیت خاصی از سلول‌های Treg است که در VAT تجمع می‌یابند و در کنترل وضعیت التهاب در بافت چربی و بنابراین، حساسیت به انسولین درگیر هستند [۴۳]. از آنجایی که بقا و عملکرد Treg به متابولیسم لیپید وابسته است، نقش اختصاصی PPARs در پایداری و عملکرد آنها باید مورد بررسی قرار گیرد [۴۴].

نقش PPARγ در سرکوب فعال‌شدن سلول T و تولید سلول‌های T آلوری‌اکتیو در مدل پیوند قلب تأیید شده است. ارتشاح ماکروفاژ و سلول $CD4^+$ T به بافت قلب آلوگرافت در موش‌های دارای نقص اختصاصی PPARγ در سلول T، به‌طور چشمگیری نسبت به گروه کنترل، بالاتر بود و ضایعات رد مزمن آلوگرافت مشاهده شدند. برخلاف موش‌های دریافت‌کنندهٔ پیوند در گروه کنترل، ماکروفاژهای ارتشاح‌یافته به بافت در موش‌های دارای نقص اختصاصی PPARγ در سلول T، نتوانستند به M2 تمایز یابند. همچنین، نسبت T_H1/T_H2 و $T_H17/Treg$ در بین سلول‌های $CD4^+$ T ارتشاح‌یافته، بالاتر بود. با توجه به نقش ضدالتهابی PPARγ، سازوکارهای فعالسازی آن، روش درمانی جدید و بدون عوارض جانبی تلقی می‌شود [۴۵].

فعالیت وابسته به جنسیت PPARγ، در سلول‌های T_{FH} و پاسخ‌های مرکز زایا (GC: Germinal center) اثبات شده است [۴۶]. پیوگلیتازون (Pioglitazone) –لیگاند PPARγ– فقط در موش‌های مادهٔ دریافت‌کنندهٔ استروژن موجب کاهش میزان سلول‌های $CD4^+$ $CD44^{high}$ $Bcl\text{-}6^+$ $CXCR5^+$ T_{FH} و تشکیل مرکز زایا شد و این پاسخ، با بیان PPARγ بازیابی شد. تیمار موش‌های نر با استرادیول، بیان PPARγ را افزایش داد و پیوگلیتازون از ایجاد پاسخ‌های سلول T_{FH} و GC جلوگیری کرد. این یافته، نشان می‌دهد که استروژن موجب تقویت فعالیت PPARγ می‌شود. استروژن و پیوگلتازون در کنترل پاسخ‌های سلول T_{FH}، اثرات هم‌افزا دارند [۴۱].

PPARγ در سلول‌های B نیز بیان می‌شود و پاسخ‌های آنها را تنظیم می‌کند. در مطالعه‌ای مشخص شد که تکثیر و پاسخ اختصاصی به آنتی‌ژن در سلول‌های B مشتق از موش‌های $PPAR\gamma^{+/-}$، افزایش یافت [۴۷]. علاوه‌براین، بررسی سلول‌های B دارای حذف اختصاصی PPARγ، نشان داد که کاهش سلول‌های B تنظیمی (Breg: Regulatory B cells) $CD5^+$ $CD1d^{high}$ تولیدکنندهٔ IL-10، عامل تشدید ازدیاد حساسیت است [۴۸]. استفاده از آگونیست PPARγ، موجب کاهش میزان IgM در بیماران مبتلا به کلانژیت صفراوی اولیه می‌شود [۴۹].

PPARα

علاوه بر PPARγ، PPARα نیز موجب قطبیت ماکروفاژها به سمت فنوتایپ ضد التهابی (M2) می‌شود. برای مثال، پس از کشت ماکروفاژهای صفاقی دارای نقص PPARα در حضور LPS/IFN-γ، شاخص‌های التهابی گوناگون در این سلول‌ها افزایش یافتند [۵۰]. به‌طور مشابه، تیمار ماکروفاژهای صفاقی موش‌های آلوده به *تریپانوزوما کروزی* با پیرینیکسیک اسید (Pirinixic acid) یا WY14643 –آگونیست PPARα– موجب تغییر فنوتایپ آنها از M1 به M2 می‌شود [۵۱]. PPARα، نقش مهمی در مهار پاسخ التهابی مازاد و تقویت ایمنی ذاتی میزبان دارد. پس

از تیمار ماکروفاژهای مشتق از مغزاستخوان آلوده به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* با آگونیست‌های PPARα، تولید سایتوکاین‌های التهاب‌زا و میزان مایکوباکتری‌های درون‌سلولی کاهش یافت. مطالعات انجام‌شده در شرایط برون‌تنی، نشان دادند که PPARα از طریق فعالسازی رونویسی از ژن‌های مرتبط با اتوفاژی، تولید لیزوزوم و افزایش بلوغ فاگوزوم به‌واسطهٔ TFEB (Transcription factor EB) (تنظیم‌کنندهٔ اتوفاژی)، پاسخ ضدمایکوباکتریایی ماکروفاژ را تنظیم می‌کند [۵۲].

PPARα نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های سلول T و ایجاد بیماری‌های خودایمنی به‌واسطهٔ این سلول دارد که وابسته به جنسیت است. بیان PPARα در سلول‌های $CD4^+$ T موش‌های نر از ماده بیشتر است؛ این اثر، تحت تأثیر میزان اندروژن قرار دارد. علاوه‌براین، حذف ژن *PPARα* از سلول‌های T موش نر، افزایش پاسخ T_H1 نسبت به T_H2 را از طریق تقویت فعالیت NF-κB و c-Jun، درپی دارد [۵۳].

PPARα همچنین، عملکرد سلول‌های T انسان را به‌صورت وابسته به جنس تحت تأثیر قرار می‌دهد. سلول‌های $CD4^+$ T بکر خون محیطی زنان سالم، در پاسخ به تحریک با anti-CD3 و anti-CD28، میزان IFN-γ بیشتری تولید می‌کنند. PPARα که با آندروژن‌ها افزایش می‌یابد، موجب سرکوب تولید IFN-γ در سلول‌های T مردان می‌شود. بنابراین، PPARα مشابه با PPARγ ممکن است به عنوان یک تنظیم‌کنندهٔ حساس به آندروژن‌ها عمل کند که تفاوت‌های جنسیتی در تولید سایتوکاین T_H را هدایت می‌کند و ممکن است حساسیت زنان را به برخی از بیماری‌های اتوایمنی افزایش دهد [۴۰].

سازوکار پیشنهادشده که از طریق آن PPARα تولید IFN-γ را مهار می‌کند، شامل فراخوانی کمک‌مهارکنندهٔ یک (Corepressor 1) گیرندهٔ هسته‌ای به عناصر سازمان‌دهندهٔ همسو (cis-regulatory elements) در لوکوس *Ifng* و متعاقباً کاهش استیلاسیون هیستون در این جایگاه است [۵۴]. در این راستا، آنتاگونیست PPARα به نام IS001، با افزایش ترشح IFN-γ توسط سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK: Natural killer cells) و سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T، بقا موش‌های نر آلوده به *لیستریا مونوسیتوژنز* (پاتوژن مرتبط با T_H17) را افزایش می‌دهد. PPARα، در تولید Treg نقش دارد. به‌دنبال مواجههٔ موش‌های دارای نقص PPARα با آنتی‌ژن، میزان کمتری از سلول‌های Treg تولید می‌شوند که توانایی سرکوبگری کمتری در مقایسه با موش‌های گروه کنترل دارند [۵۵]. آگونیست‌های PPARα به نام بزافیبرات (Bezafibrate)، GW7647 و ETYA، بیان Foxp3 در سلول‌های Treg انسان را از طریق ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیک در پیش‌برندهٔ ژن *Foxp3*، افزایش می‌دهند و سلول‌های Treg اجرایی با ویژگی‌های سرکوبگر را القا می‌کنند [۵۶].

PPARβ/δ

نقش PPARβ/δ در ماکروفاژها کمتر شناخته شده است. در شرایط کشت فنوتایپ M1، پس از تیمار ماکروفاژهای موشی با آگونیست‌های PPARβ/δ، بیان میانجی‌های التهاب‌زا، نظیر iNOS و COX2 مهار می‌شوند [۵۷]. در مطالعهٔ دیگری مشخص شد که بیان ژن‌های التهاب‌زا در ماکروفاژهای صفاقی مشتق از موش‌های دارای نقص PPARβ/δ، کاهش یافته است [۵۸].

حذف *PPARβ/δ* موجب ناتوانی ماکروفاژهای بافت چربی موش برای تمایز به فنوتایپ M2 می‌شود [۵۹]. اثر PPARβ/δ بر قطبیت ماکروفاژ، به شرایط وابسته است [۶۰]. یکی از سازوکارها، تغییر وضعیت التهاب است که از طریق پیوستن PPARβ/δ به سرکوبگرهای رونویسی، نظیر Bcl6 و جداشدن از آنها میانجی‌گری می‌شود. PPARβ/δ آزاد، اثرات التهاب‌زا دارد، اما درصورت اتصال به Bcl6، به میانجی‌گر ضد التهاب تبدیل می‌شود که با رهاسازی Bcl6 (سرکوبگر رونوسی از ژن‌های التهاب‌زا)، این اثر را اعمال می‌کند [۵۸]. اثرات ضد التهابی PPARβ/δ در ماستسل‌ها نیز دیده می‌شود. ماستسل‌های مشتق از موش‌های دارای حذف ژن *PPARβ/δ*، میزان بیشتری از سایتوکاین‌های التهابی و میزان کمتری از گیرندهٔ IgE با میل پیوندی بالا را در مقایسه با گروه کنترل تولید می‌کنند [۶۱].

فعالیت PPARβ/δ، بر تکامل و عملکرد سلول T اثر دارد. این پروتئین از طریق تنظیم برنامهٔ متابولیکی تکامل، باعث افزایش تکثیر تیموسیت‌های گزینش‌شدهٔ دارای گیرندهٔ TCRβ و رشد سلول‌های $CD4^+$ T محیطی می‌شود [۶۲]. در مقابل، فعال‌شدن یا بیان بیش‌ازحد PPARβ/δ، موجب تغییر متابولیسم سلول از اکسیداسیون گلوکز به اکسیداسیون اسیدچرب و درنتیجه، کاهش تکثیر تیموسیت‌های DN4 (Double negative stage 4) می‌شود [۶۳]. نقش PPARβ/δ در القا تحمل و جلوگیری از ایجاد بیماری خودایمنی اثبات شده است. در مدل موشی انسفالومیلیت القایی خودایمن (EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis)، نقص PPARβ/δ موجب قطبیت T_H1 وT_H17 و مهار تمایز T_H2 و Treg شد؛ محققان، نتیجهٔ معکوسی را پس از فعالسازی PPARβ/δ مشاهده کردند [۶۴–۶۶]. نکته حائز اهمیت این است که شدت EAE در موش‌هایی که فقط در ردهٔ میلوئید فاقد ژن *PPARβ/δ* هستند، بیشتر است؛ زیرا سلول‌های $CD4^+$ T به سمت T_H1 و T_H17 قطبی می‌شوند. این یافته، بر نقش PPARβ/δ در ارتباط متقابل بین سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی تأکید می‌کند [۶۷].

نقش PPARs در بیماری‌های التهابی

PPARs در بیماری‌های مرتبط با فعالیت سیستم ایمنی نقش مهمی دارند. در ادامه، به تعدادی از این قبیل بیماری‌ها و ارتباط آنها با PPARs

پرداخته شده است. اثرات وجود نقص در PPARs و فعالیت طبیعی آنها در تعیین وضعیت بیماری‌ها، در شکل ۲ خلاصه شده است.

PPARγ

عملکرد PPARγ با چندین بیماری التهابی و خودایمنی مرتبط است. موش‌های دارای جهش نول در ژن *PPARγ*، دچار سندرم آنتی‌فسفولیپید می‌شوند که یک بیماری خودایمنی همراه با آسیب گلومرول کلیه و تشکیل ریزلخته است [۶۸]. بین PPARγ و این سندرم ارتباط وجود دارد، زیرا حذف هموزیگوت *PPARγ* اختصاصی سلول T یا سلول میلوئید، با آسیب گلومرولی شبه لوپوس همراه است [۶۹، ۷۰]. موش‌های دارای حذف ژن *PPARγ* در سلول‌های T، دچار اسپلنومگالی می‌شوند و میزان اتوآنتی‌بادی‌های سرمی افزایش می‌یابد. علت انباشته‌شدن سلول‌ها در طحال، کاهش بیان S1PR1 (Sphingosine-1-phosphate receptor 1) (مولکول ضروری جهت خروج لنفوسیت) است، اما افزایش فعالیت سلول B، به افزایش قطبیت T_H17 و پیام‌رسانی IL-17 منجر می‌شود [۶۹].

شکل ۲. اثرات نقص PPAR و فعالیت طبیعی آن بر وضعیت سلول‌های ایمنی و بیماری‌های التهابی. علیرغم وجود برخی نتایج متمایز، فعالیت طبیعی PPAR موجب قطبیت سلول‌های ایمنی به سمت فنوتایپ‌های ضد التهاب می‌شود و به این ترتیب، اثرات خود را اعمال می‌کند. القا تغییر متابولیسم به سمت اکسیداسیون اسیدچرب توسط PPAR، نقش مهمی در تمایز سلول‌های ایمنی ضد التهاب دارد. در مقابل، نقص PPAR اثرات معکوسی دارد. در مجموع، تنظیم ویژگی‌های سلول‌های ایمنی توسط PPAR، بهبود یا وخامت بیماری‌های التهابی را به‌دنبال دارد. PPAR: NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; IBD: Inflammatory bowel disease; MS: Multiple sclerosis; PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor; DC: Dendritic cell; Breg: Regulatory B cell; Treg: Regulatory T cell; T_H: T helper cell; NF-κB: Nuclear factor kappa B

فعالیت PPARγ در سلول‌های کوپفر (ماکروفاژهای مقیم کبد)، با ایجاد بیماری‌های التهابی متعدد کبدی، نظیر NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) ارتباط دارد. رژیم غذایی دارای چربی بالا، باعث ایجاد کبد چرب (Liver steatosis) و قطبی‌شدن سلول‌های کوپفر به سمت M1 می‌شود. در مقابل، اسیدهای چرب چندغیراشباع (n3-PUFA: Polyunsaturated fatty acids) با افزایش PPARγ، تمایز ماکروفاژهای کبدی را به سمت فنوتایپ M2 منحرف می‌کنند. به طور مشابه، آگونیست PPARγ، ماکروفاژهای کبدی M1 را به M2 تبدیل می‌کنند و کبد چرب ایجادشده به‌واسطهٔ چربی بالا را بهبود می‌بخشند [۷۱].

علاوه‌براین، n3-PUFA با افزایش PPARγ و TGF-β، تکثیر سلول Treg را تقویت می‌کند و از موش‌ها در برابر مسمومیت کبدی القاشده توسط کانکاناوالین A (Concanavalin A) محافظت می‌کند. بین قطبی‌شدن سلول‌های کوپفر به سمت M2 و قطبی شدن Treg (هردو به‌واسطهٔ n3-PUFA) ارتباط وجود دارد [۷۲]. سلول‌های Treg القاشده به‌واسطهٔ فعالیت PPARγ، ایمونوپاتولوژی ایجادشده ناشی از *شیستوزوما* در طحال و کبد را تسکین می‌دهند [۷۳]. مشابه با n3-PUFA، مصرف 15d-PGJ_2 –لیگاند طبیعی PPARγ– تاحدی از ایجاد هپاتیت جلوگیری می‌کند که با تضعیف فعال‌شدن NF-κB در ماکروفاژها و تولید سایتوکاین‌های التهاب‌زا، نظیر TNF-α، IL-2، IL-6 و IL-12 این اثر را اعمال می‌کند [۷۴].

در بافت قلب، نقص PPARγ بر فعالیت کاردیومیوسیت اثر مستقیم دارد [۱۳]. علاوه‌براین، PPARγ با اثرگذاری بر قطبیت ماکروفاژ [۷۵]، نقش ضدالتهابی خود را ایفا می‌کند که با نتیجهٔ مطالعات انجام‌شده بر سایر بافت‌ها همراستا است [۷۱]. افزایش PPARγ، PPARα و هِم اکسیژناز-۱ توسط EETs (Epoxyeicosatrienoic acid)، می‌تواند قطبیت ماکروفاژ را به سمت M2 منحرف کند و از ارتشاح ماکروفاژهای M1 القاشده توسط LPS به میوکارد در شرایط درون‌تنی جلوگیری کند [۷۵].

التهاب ناشی از فعالیت T_H2 که طی واکنش‌های آلرژیک و عفونت‌های کرمی رخ می‌دهد، به PPARγ متکی است. موش‌های فاقد PPARγ در سلول‌های T، قادر به ایجاد التهاب نوع دو در پاسخ به مایت گردوغبار خانه (HDM: House dust mite) یا عفونت ناشی از *هلیگموزوموئیدز پلی‌ژیروس* (*Heligmosomoides polygyrus*) نیستند [۷۶]. علاوه‌براین، مشخص شده است که سلول‌های T_H9 تحت کنترل PPARγ تمایز می‌یابند؛ آنها زیرجمعتی از سلول‌های T_H2 انسان هستند و IL-9 موجود در واکنش‌های آلرژی پوستی را تولید می‌کنند [۷۷]. نقش PPARγ در القا التهاب نوع دو، منحصر به سلول‌های T نیست، بلکه با کنترل مهاجرت $CD11b^+$ DCs به گره‌های لنفی، برهمکنش سلول T و DC را تقویت می‌کند [۷۸].

PPARγ نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی در سیستم عصبی مرکزی (CNS: Central nervous system) و ترمیم آسیب دارد [۷۹]. قطبی‌شدن سلول‌های میکروگلیا به فنوتایپ M2 ضدالتهاب، به PPARγ وابسته است. در شرایطی که سمیت ناشی از بتا–آمیلوئید وجود داشته باشد، آدیپونکتین با القا قطبی‌شدن M2 از طریق PPARγ، فرایند پاکسازی توسط میکروگلیا را تقویت می‌کند؛ این موضوع، نشان‌دهندهٔ نقش بالقوهٔ PPARγ در درمان بیماری آلزایمر است [۸۰]. در مدل موشی EAE، PPARγ با کنترل ارتباط بین سلول‌های میلوئید عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن خودی مغز و سلول‌های $CD4^+$ T خودواکنشگری که به CNS حمله کرده‌اند، از این بافت در برابر بیماری خودایمنی محافظت می‌کند. در این مدل، برهمکنش سلول $CD4^+$ T و سلول میلوئید در CNS، به تولید CCL2 توسط آستروسیت‌های موضع منجر می‌شود که به فراخوانی مونوسیت‌ها می‌انجامد و به عنوان میانجی‌های اصلی پاتولوژی EAE عمل می‌کنند. در موش‌های دارای نقص PPARγ اختصاصی میلوئید، میزان تهاجم مونوسیت، دِمیلینه‌شدن نورون و تولید CCL2 طی EAE، بیشتر از گروه کنترل است. علاوه‌براین، میزان بیشتر بیان CD40 و MHC-II در سلول‌های میکروگلیا و ارتشاح ماکروفاژها، بیانگر اهمیت PPARγ در تضعیف پاسخ التهابی در CNS است. به طور مشابه، پس از تیمار مونوسیت‌های مشتق از بیماران مبتلا به MS با آگونیست PPARγ، افزایش اندکی در مارکرهای فعالسازی پس از تحریک التهابی دیده شد [۸۱].

در ضایعات پسوریاتیک اپیدرم، میزان بیان PPARγ و PPARα در مقایسه با نمونهٔ کنترل، پایین‌تر است. در مقابل، بیان PPARβ/δ به علت وقوع پاسخ التهابی پیشرونده، بالاتر است [۸۲]. میزان PPARγ در بیماران مبتلا به پسوریازیس همراه با MS، دیابت و فشار خون در مقایسه با سایر گروه‌ها بسیار پایین‌تر بود. کاهش میزان PPARγ، نشان‌دهندهٔ وضعیت متابولیکی بیماران مبتلا به پسوریازیس است. استفاده از آگونیست‌های PPARγ می‌تواند برای درمان این افراد مفید واقع شود [۸۳]. این آگونیست‌ها با فعالسازی PPARγ، موجب ایجاد تعادل بین مرحلهٔ تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌های اپیدرم می‌شوند و میزان تکثیر آنها را کاهش می‌دهند. علاوه‌براین، با کاهش نفوذپذیری وریدچه‌های درم، موجب کاهش ارتشاح سلول‌های ایمنی به موضع و پاسخ‌های التهابی می‌شوند و به این ترتیب عملکرد طبیعی پوست را بازیابی می‌کنند. به‌دنبال استفاده از تروگلیتازون، روزیگلیتازون، پیوگلیتازون و BP-1107 (آگونیست‌های PPARγ) در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی، میزان تکثیر کراتینوسیت‌های اپیدرم کاهش یافت [۸۴–۸۷].

فعالیت PPARγ در مسیرهای هوایی، اثرات ضد التهابی دارد. استفاده از آگونیست‌های PPARγ می‌تواند باعث کاهش سایتوکاین‌های التهاب‌زا نظیر IL-4 و IL-5، التهاب ائوزینوفیلی و پاسخ‌های ایمنی شدید در مسیرهای هوایی شود. مهار فعالیت IL-10، موجب معکوس شدن فرایند

التهابی می‌شود؛ این یافته، نشان‌دهندهٔ نقش حفاظتی PPARγ در بیماری آسـم اسـت [۸۸]. در بیماری انسداد ریـوی مـزمـن (COPD: Chronic obstructive pulmonary disease)، کـاهش میزان PPARγ باعث افزایش فعالیت التهابی مسیر NF-κB می‌شود. پس از مصرف روزیگلیتازون و ۱۰–نیتروئولئیک اسید (10-nitro oleic acid) –لیگاند طبیعی PPARγ– بیان PPARγ در سلول‌های اندوتلیال افزایش یافت و ترشح سایتوکاین‌های التهابی مهار شد؛ این موضوع بیانگر نقش ضد التهابی PPARγ در COPD است [۸۹].

PPARγ در جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های التهابی روده (IBDs: Inflammatory bowel disease) نقش دارد. از آنجایی که PPARγ معمولاً در سلول‌هـای اپیتلیال روده و مـاکروفاژهای مـخاط روده بیان می‌شود، فعالیت آن در هر دو نوع سلول، باعث کاهش پیشرفت بیماری می‌شود. مدل‌های حیوانی بیماری IBD که دارای نقص PPARγ بودند، حساسیت بیشتری برای گرفتاری به این بیماری نشان دادند. استفاده از آگونیست‌های PPARγ در شرایط درون‌تنی، موجب کاهش شدت بیماری شد [۹۰, ۹۱]. یکی از عوامل مهم ایجاد التهاب در IBD، فعالیت بیش‌ازحد مسیر NF-κB است. سلنیوم با فعالسازی PPARγ، موجب مهار این مسیر پیام‌رسانی NF-κB در سلول‌های اپیتلیال روده، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک می‌شود. بنابراین، می‌توان طریق ایجاد تعادل بین فعالیت PPARγ و مسیر NF-κB، شرایط هومئوستاز روده را بازیابی کرد تا از شدت بیماری IBD کاسته شود [۹۲–۹۴].

PPARα

PPARα در تنظیم التهاب نقش دارد؛ برای مثال، التهاب حاد کبد را تضعیف می‌کند. موش‌های دارای نقص *PPARα* که رژیم غذایی با چربی بالا داشتند، التهاب حاد کبدی شدیدتر و میزان بالاتری از مارکرهای آسیب را نشان دادند. همچنین، بیان ژن‌های التهابی و ارتشاح ماکروفاژها به کبد، در آنها نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. در مقابل، فعالسازی PPARα با آگونیست مصنوعی به نام WY14643، بیان ژن‌های التهابی را کاهش داد [۹۵]. به طور مشابه، تیمار موش‌های بیان‌کنندهٔ PPARα اختصاصی در کبد، با فنوفیبرات (Fenofibrate) (آگونیست PPARα)، پاسخ فاز حاد کبد را مهار کرد که این اثر از طریق کاهش میزان سایتوکاین‌های التهاب‌زا مانند TNF، IL-1 و IL-6 اعمال می شود [۹۶].

PPARα، التهاب مزمن کبد را نیز تضعیف می‌کند. حذف *PPARα* از هپاتوسیت‌های موش‌های دارای رژیم غذایی با چربی بالا، موجب ایجاد التهاب در کبد و NAFLD می‌شود [۹۷]. در مقابل، فنوفیبرات، از افزایش بیان ژن‌های التهابی کبد و ارتشاح ماکروفاژها در موش‌های مبتلا به NAFLD جلوگیری می‌کند [۹۸, ۹۹]. همچنین فنوفیبرات، التهاب کبد را در بیماران مبتلا به NAFLD بهبود مـی‌بخشد [۱۰۰].

PPARα مشابه با اثرات ضد التهابی خود در کبد، در مقابل التهاب کلیه نیز نقش حفاظتی دارد. مـوش‌هـای ترانس ژنیک دارای افزایش بیان PPARα در لولهٔ پروگزیمال (Proximal tubule)، به میزان کمتری دچار فیبروز کلیه و التهاب، به‌دنبال انسداد یک طرفهٔ مجاری ادرار (Unilateral urethral obstruction) در مقایسه با گروه کنترل می‌شوند. به‌علاوه در این گروه، کاهش تولید TGF-β، IL-1β، IL-6 و TNF-α، کاهش ارتشاح ماکروفاژ و افزایش بیان سایتوکاین ضد التهابی IL-10 و آرژیناز–۱ دیده می‌شود [۱۰۱]. در مقابل، در موش‌های دارای نقص *PPARα*، افزایش التهاب، افزایش IL-6 و وخامت آسیب حاد کلیه مرتبط با سپسیس، مشاهده شد [۱۰۲]. سازوکار مهمی که PPARα از طریق آن در مقابل آسیب ناشی از سپسیس و التهاب محافظت ایجاد می‌کند، تنظیم CRNDE (Colorectal neoplasia differentially expressed) (نوعی lncRNA انکوژن) و microRNA miR-181-5p است [۱۰۳].

PPARα نقش مهمی در متابولیسم کاردیومیوسیت و نقش حفاظتی در مقابل التهاب قلب دارد [۱۰۴]. استفاده از GW7647 –آگونیست PPARα– در شرایط درون‌تنی، باعث کاهش آسیب ناشی از ایسکمی، التهاب و اندازهٔ بافت مرده می شود. این اثرات ناشی از کاهش میزان سایتوکاین‌های التهاب‌زا، کاهش ارتشاح نوتروفیل به قلب و کاهش بیان MMP-2 (Matrix metalloproteinase-2) و MMP-9 در میوکارد می باشد. در این مدل، مهار فعالسازی مسیر NF-κB و افزایش میزان مهارکنندهٔ κBα رخ می‌دهد [۱۰۵]. به‌طور مشابه، فعالسازی PPARα و PPARβ/δ در کاردیومیوسیت‌های نوزاد رت، با مهار مسیر NF-κB موجب سرکوب بیان TNF-α القاشده توسط LPS می‌شود [۱۰۶].

تیمار موش‌های نر دارای نقص گیرندهٔ LDL (Low-density lipoprotein receptor) و رژیم غذایی دارای چربی و کلسترول بالا، با آگونیست‌های PPARα یا PPARγ (اما نه PPARβ/δ)، باعث کاهش چشمگیر ضایعات آترواسکلروتیک در آئورت می‌شود و تشکیل ماکروفاژهای کف‌آلود در حفرهٔ صفاقی را مهار می‌کند [۱۰۷]. PPARα و PPARγ، نه‌تنها با فعالسازی مسیر LXR-ABCA1، خروج کلسترول از سلول‌های کف‌آلود را القا می‌کنند [۱۰۸]، بلکه از طریق مسیر مستقل از ABCA1، تشکیل سلول‌های کف‌آلود را نیز مهار می‌کنند [۱۰۷]. علاوه‌براین، PPARα و PPARγ با مهار تمایز سلول‌های پیش‌ساز $CD34^+$ انسان به سلول‌های کف‌آلود که توسط پلاکت القا شده است، تشکیل آنها را کاهش می‌دهند [۱۰۹]. بنابراین، با وجود اینکه نقش PPARγ در تشکیل سلول کف‌آلود اثبات شده است، اما تحت شرایط خاصی ممکن است خروج کلسترول به‌واسطهٔ مسیر LXR-ABCA1، منجر به نتیجهٔ معکوس گردد [۳۱, ۱۱۰].

PPARα در یکپارچگی و عملکرد طبیعی سد اپیتلیالی روده نقش دارد. در بیماران مبتلا به IBD، میزان بیان این پروتئین پایین است. از آنجایی که اثرگذاری درمان بیولوژیکی و شدت بیماری به میزان PPARα وابسته است، بنابراین بازیابی مقدار آن در بیماران اهمیت دارد. اخیراً در مطالعه‌ای، تیمار مدل موشی IBD با آتورواستاتین (Atorvastatin) موجب بهبود آنها از طریق بازیابی عملکرد PPARα شده است [۱۱۱]. استفاده از پیرینیکسیک اسید (Pirinixic acid) (WY14643؛ آگونیست PPARα) در شرایط برون‌تنی، موجب کاهش عوامل التهابی آسیب‌زننده به بافت روده نظیر IL-1β، IL-6، IFN-γ و TNF-α می‌شود [۱۱۲, ۱۱۳]. استفادهٔ همزمان از کلوفیبرات‌ها –لیگاندهای PPARα– و دگزامتازون – گلوکوکورتیکوئید مصنوعی– در مدل موشی IBD، موجب تعدیل بیماری می‌شود [۱۱۴, ۱۱۵].

PPARβ/δ

از آنجایی که PPARβ/δ سرکوب‌کنندهٔ سلول‌های ایمنی است، می‌تواند موجب کاهش شدت التهاب حاد کبد شود. تیمار موش‌ها با آگونیست PPARβ/δ، از آنها در برابر مسمومیت کبدی ناشی از مواد شیمیایی محافظت می‌کند و با مهار مسیر NF-κB، بیان میانجی‌های التهاب‌زا نظیر TNF-α و MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) را کاهش می‌دهد [۱۱۶]. علاوه براین، تیمار سلول‌های HepG2 و هپاتوسیت‌های اولیهٔ رت با GW501516 –آگونیست PPARβ/δ– موجب کاهش بیان پروتئین‌های فاز حاد، از طریق مهار فعالیت رونویسی STAT می‌شود [۱۱۷].

همچنین، PPARβ/δ التهاب مزمن کبد را تسکین می‌دهد. تیمار موش‌های دارای رژیم غذایی با چربی بالا، با آگونیست PPARβ/δ، مرحلهٔ کبد چرب و التهاب را بهبود می‌بخشد و بیان کاسپاز-۱ و IL-1β را در کبد سرکوب می‌کند؛ علاوه‌براین، نتایج حاصل از مطالعات برون‌تنی نشان دادند که تیمار سلول‌های HepG2 با آگونیست PPARβ/δ، موجب مهار فعالسازی اینفالامازوم به‌واسطهٔ LPS و پالمیتیک‌اسید می‌شود [۱۱۸]. همچنین، پس از تیمار رت‌های مبتلا به دیابت با GW0742 –آگونیست PPARβ/δ– کاهش چربی کبد و کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی کبد شامل TNF-α و MCP-1، در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شده است [۱۱۹].

PPARβ/δ با فعالیت خود، از کلیه محافظت می‌کند. تیمار مدل موشی نفروپاتی پروتئینی بیش از اندازه (Protein-overload nephropathy) با GW501516 موجب کاهش بروز ضایعات بین توبولی شدید، کاهش ارتشاح ماکروفاژها و کاهش بیان MCP-1 و TNF-α در مقایسه با گروه کنترل شد؛ در این مطالعه، PPARβ/δ از طریق مهار مسیر TAK-1-NF-κB (TGF-β activated kinase 1 (TAK-1)-NF-κB pathway)، اثرات ضد التهابی خود را اعمال کرد [۱۲۰]. در مطالعهٔ دیگری، PPARβ/δ در پاسخ به تیمار با IL-4، تمایز ماکروفاژهای M2 بافت چربی و سلول‌های کوپفر کبد را هدایت کرد [۱۲۱]. در مقابل، ماکروفاژهای دارای نقص PPARβ/δ تیمارشده با LPS، الگوی التهابی بیشتری نشان دادند و انتقال انتخابی مغز استخوان دارای نقص PPARβ/δ، موجب ایجاد اختلال عملکرد کبدی خودایمن و مقاومت سیستمیک به انسولین شد. علاوه‌براین، موش‌های مادهٔ دارای نقص PPARβ/δ، در مقایسه با گروه کنترل، استعداد بیشتری برای ابتلا به بیماری خودایمنی کلیه (خودایمنی شبه لوپوس) دارند؛ این یافته، اهمیت PPARβ/δ در ایجاد تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی را اثبات می‌کند [۱۲۲]. همچنین، تیمار موش‌های مبتلا به لوپوس با آگونیست PPARβ/δ، باعث بهبود التهاب کلیه و هایپرتروفی و کاهش بیان ژن سایتوکاین‌های التهاب‌زا در کلیه، نظیر TNF-α، IL-1β و IL-6 می‌شود [۱۲۳].

فعالیت PPARβ/δ، سیستم عروقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. فعال‌شدن این پروتئین در سلول‌های اندوتلیال، افزایش بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدان را درپی دارد و با مهار بیان مولکول‌های چسبان التهاب‌زای القاشده توسط TNF-α، از ایجاد اتصال اندوتلیال ـ لوکوسیت ممانعت می‌کند. سازوکار مهاری، شامل جداشدن BCL-6 از PPARβ/δ و سپس، اتصال آن به پیش‌برندهٔ ژن‌های التهاب‌زا و سرکوب رونویسی است [۱۲۴]. فعال‌شدن PPARβ/δ، با کاهش انباشت لیپید، از تمایز ماکروفاژهای THP-1 تیمارشده با VLDL (Very low-density lipoprotein) جلوگیری می‌کند. همچنین، PPARβ/δ از طریق تضعیف فعالسازی ERK1/2 به‌واسطهٔ VLDL و معکوس کردن مهار فسفریلاسیون AKT/FoxO1 به‌واسطهٔ VLDL، بیان سایتوکاین‌های التهابی و مولکول‌های چسبان را کاهش می‌دهد [۱۲۵]. در مقابل، مطالعات دیگری نشان دادند که فعال شدن PPARβ/δ، تشکیل سلول کف‌آلود و انباشته‌شدن چربی را افزایش می‌دهد؛ به این صورت که بیان ژن‌های درگیر در برداشت، ذخیره، متابولیسم و خروج لیپید، مانند گیرندهٔ رفتگر کلاس A و CD36 را تغییر می‌دهد [۱۲۶]. در این راستا، حذف ژن *PPARβ/δ* از سلول‌های خون‌ساز موش‌های دارای نقص LDL-R، کاهش شدید ضایعات آترواسکلروتیک آئورت، کاهش بیان ژن‌های التهاب‌زا و کاهش ارتشاح ماکروفاژها به ضایعات آترواسکلروتیک را درپی دارد [۱۲۷].

کنترل متابولیسم بافت‌ها توسط PPARs

کبد

PPARα ایزوفرم غالب PPAR است که در کبد وجود دارد و ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های درگیر در متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین را تنظیم می‌کند. فعال شدن PPARα توسط اسیدهای‌چرب حاصل از لیپولیز تری‌گلیسرید موجب افزایش برداشت اسیدچرب، لیپوژنز، FAO [۱۲۸,

مجله علمی پزشکی
جنـــدی شـــاپور

[۱۲۹] و کتوژنز [۱۳۰] می‌شود که بستگی به وضعیت تغذیه (سیری یا گرسنگی) دارد. پس از صرف وعدهٔ غذایی، MAPK فعال‌شده با انسولین و پروتئین کیناز C فعال‌شده با گلوکز، فعالیت PPARα را القا می‌کنند که تولید اسیدچرب و لیگاندهای درون‌زاد PPARα را به‌دنبال دارد. در شرایط گرسنگی طولانی مدت، پروتئین کیناز A فعال‌شده با گلوکاگون و فعال‌شدن مسیر AMPK، باعث افزایش پیام‌رسانی PPARα از طریق فسفریلاسیون و برهمکنش با کمک‌فعال‌کنندهٔ PGC1α می‌شوند [۱۳۱] که در نتیجهٔ آن، تغییر از متابولیسم اسیدچرب به FAO و کتوژنز رخ می‌دهد [۱۲۹, ۱۳۱]. تولید اسیدچرب و FAO، ریتم شبانه روزی دارند و با تنظیم ۲۴ ساعتهٔ PPARα کبدی هماهنگ هستند [۱۳۲]. PPARδ کبدی باعث القا FAO، افزایش لیپوژنز (جهت تأمین اسیدهای‌چرب به عنوان سوخت عضلهٔ اسکلتی)، افزایش برداشت گلوکز، ذخیرهٔ گلوکاگون و گلیکولیز و کاهش گلوکونئوژنز می‌شود [۱۲۸, ۱۲۹]. عملکردهای افتراقی PPARα و PPARδ کبدی بخوبی درک نشده است. PPARα و PPARδ اثرات مشابهی بر متابولیسم لیپوپروتئین پلاسما دارند (افزایش HDL پلاسما و کاهش LDL و تری گلیسرید) و همچنین قادر به کاهش میزان اسیدهای‌چرب آزاد هستند. PPARδ می‌تواند میزان apoC-III را کاهش و apoA-II را افزایش دهد [۱۲۹]. علاوه‌براین، بیان PPARα کبدی و ژن‌های هدف آن را نیز تحریک می‌کند [۱۳۳]. بیان PPARδ در کبد بیمارارن مبتلا به استئاتوز کاهش می‌یابد [۱۳۴]، اما با پیشرفت بیماری به NASH (Nonalcoholic steatohepatitis) دیگر کاهش پیدا نمی‌کند [۱۳۵]. مهار بیان گیرندهٔ VLDL به‌واسطهٔ PPARδ می‌تواند موجب حفاظت در برابر ابتلا به استئاتوز شود [۱۳۴]. در موش‌ها، فعال‌شدن PPARγ در هپاتوسیت‌ها، باعث القا استئاتوز می‌شود [۱۳۶]، اما این اثر در انسان مشاهده نشده است [۱۲۹, ۱۳۵]. با این وجود، PPARγ در سلول‌های ستاره‌ای کبدی (Hepatic stellate cells) جوندگان و انسان بیان می‌شود و فعالیت آن از تبدیل این سلول‌ها به پروفیبروژنیک میوفیبروبلاست‌ها (profibrogenic myofibroblasts) جلوگیری می‌کند [۱۳۷].

بافت چربی

بافت چربی متشکل از آدیپوسیت، سلول‌های ایمنی، اندوتلیال و عروقی است. این بافت، نوعی ارگان ترشحی است که با تولید آدیپوکاین، میکروپارتیکل‌ها و لیپیدها، عملکرد کبد، قلب و عروق را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عملکرد بیولوژیکی این بافت تحت تأثیر پراکندگی، مقدار و میزان گستردگی در بدن قرار دارد. برخلاف بافت چربی سفید زیرپوستی، مقدار چربی سفید عروقی با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی رابطهٔ مستقیم دارد؛ درحالی‌که، بافت چربی قهوه‌ای با افزایش مصرف انرژی، از سیستم قلبی – عروقی محافظت می‌کند [۱۳۸–۱۴۰].

بافت چربی سفید

PPARγ، تمایز آدیپوسیت، برداشت اسیدچرب و ذخیرهٔ آن در قطرات لیپیدی را افزایش می‌دهد و بنابراین، ذخیرهٔ نابجای لیپید را کاهش و حساسیت سیستمیک به انسولین را افزایش می‌دهد [۱۲۸, ۱۲۹]. سازوکار مولکولی تنظیم فعالیت PPARγ در بافت چربی مشخص شده است. نقص مدیاتور MED19 (mediator of RNA polymerase II transcription subunit 19) در آدیپوسیت موشی باعث کاهش آدیپوژنز القاشده توسط PPARγ می‌شود [۱۴۱]. حذف اختصاصی کمک‌فعال‌کنندهٔ رونویسی با موتیف متصل‌شونده به PZD، موجب افزایش تحمل به گلوکز و حساسیت به انسولین و کاهش التهاب بافت چربی از طریق سرکوب فعالیت PPARγ در موش می‌گردد [۱۴۲]. PPARδ، تمایز پری‌آدیپوسیت‌ها را در شرایط برون‌تنی تنظیم می‌کند [۱۴۳]. همچنین، با هدایت قطبی‌شدن ماکروفاژ M2 در بافت چربی، اثرات ضد التهابی خود را اعمال می‌کند [۵۹]. فعالیت مداوم PPARδ در بافت چربی، موجب کاهش وزن و جلوگیری از چاقی در موش‌ها می‌شود [۱۴۴]. اگرچه، این اثر در افراد دارای اضافه وزن مشاهده نشده است، اما الگوی لیپیدی بهبود یافته و کاهش سایز دور کمر آن‌ها دیده شده است [۱۴۵].

بافت چربی قهوه‌ای

PPARγ، بیان پروتئین‌های گرمازا و میتوکندریایی، شامل UCP1 (uncoupling protein 1)، PRDM16 (PRdomain- containing zinc- finger protein 16) و PGC1α را در بافت چربی قهوه‌ای القا می‌کند [۱۲۸]. علاوه‌براین، قادر به تنظیم تمایز آدیپوسیت قهوه‌ای است. گلیتازون، موجب قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید و بیان UCP1 و SIRT1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1) می‌شود. در شرایط فقدان انرژی، SIRT1 فعال شده و ریشه‌های Lys268 و Lys293 را در PPARγ داستیله می‌کند که به بکارگیری PRDM16 و بیان ژن‌های بافت چربی قهوه‌ای منجر می‌شود [۱۴۶]. تنظیم PPARγ از این مسیر یا با مهار فسفریلاسیون Ser273 [۱۴۷]–که از موش‌ها در مقابل مقاومت به انسولین القاشده درپی مصرف رژیم غذایی با چربی بالا محافظت می‌کند– می‌تواند در طراحی آگونیست‌های جدید PPARγ جهت تفکیک اثرات حساس‌کننده به انسولین از اثرات نامطلوب درمان با گلیتازون (آدیپوسیتی، کاهش تراکم استخوان، احتباس مایعات و هیپرتروفی قلب) مفید باشد [۱۴۸]. PPARα در بافت چربی قهوه‌ای به میزان بالایی بیان می‌شود و بیان ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون لیپید و تولید گرما را تنظیم می‌کند [۱۴۹]. اگرچه، بیان PPARα در بافت چربی سفید پایین است [۱۲۸]، اما فعال شدن آن با لیگاندهای اختصاصی مشتق از فرایند لیپولیز موجب افزایش فعالیت میتوکندریایی و متابولیسم انرژی بافت چربی می‌گردد

[۱۵۰, ۱۵۱]. استفاده از آگونیست‌های PPARα، آدیپوسیتی در موش‌های نر را کاهش می‌دهد؛ این اثر در موش‌های ماده مشاهده نشده است و احتمالاً به دلیل برهمکنش منفی بین PPARα و پیام‌رسانی گیرندهٔ استروژن است که به پاسخ‌های تنظیمی مختص جنس برای ژن‌های FAO در کبد منجر می‌شود [۱۵۲]. به‌علاوه، برهمکنش PPARδ با PGC1α نیز FAO و تولید گرما در موش را فعال می‌سازد [۱۲۸].

عضلهٔ اسکلتی

فعالیت فیزیکی با افزایش متابولیسم اکسیداتیو در عضلهٔ اسکلتی، موجب افزایش استقامت بدن می‌شود. PPARδ بیان بالایی در این بافت دارد و باعث تغییر متابولیسم گلیکولیتیک به اکسیداتیو در فیبرهای عضله می‌گردد. بیان بیش‌ازحد PPARδ در عضلهٔ اسکلتی، فنوتیپ «شبه ماراتن» را ایجاد می‌کند [۱۵۳]. وجود این وضعیت در عضلهٔ اسکلتی جوندگان در شرایط درون‌تنی، باعث افزایش FAO و بیوژنز میتوکندریایی می‌شود که این اثر را با جلوگیری از تجزیهٔ PGC1α و القا بیان NRF1 (nuclear respiratory factor 1) اعمال می‌کند [۱۵۴].

در شرایط درون‌تنی، در عضلهٔ اسکلتی جوندگان و در شرایط برون‌تنی، در سلول‌های عضله‌ای C2C12، بیان بیش‌ازحد PPARδ در همراهی با MAPK، بیان GLUT4 را طی فعالیت ورزشی از طریق NRF1 و MEF2A افزایش می‌دهد [۱۵۵]. استفاده از آگونیست‌های PPARδ، موجب کاهش بافت چربی احشایی و التهاب عضلهٔ اسکلتی در موش‌های مبتلا به چاقی می‌شود؛ این اثرات از طریق افزایش تعداد سلول‌های T تنظیمی ضد التهاب در گره‌های لنفی این موش ها اعمال می‌گردد [۱۵۶]. فعال‌سازی PPARδ در موش‌ها با GW501516، باعث تأخیر در وقوع هیپوگلایسمی طی فعالیت ورزشی می‌شود که این اثر ناشی از حفظ میزان قند سیستمیک است و افزایش استقامت طی دویدن را به دنبال دارد [۱۵۷]. بیان بیش‌ازحد PPARα در عضلهٔ اسکلتی نیز FAO را افزایش می‌دهد، اما به دلیل مهار GLUT4، باعث کاهش فرایند برداشت گلوکز تحریک‌شده با انسولین می‌شود که نتیجهٔ آن عدم تحمل گلوکز علیرغم عدم ابتلا به چاقی است [۱۵۸]. استفاده از آگونیست‌های PPARα در شرایط برون‌تنی، مقاومت به انسولین القاشده توسط پالمیتات در میوتیوب‌ها را با افزایش FAO و جلوگیری از تجمع سرامید برطرف می‌کند [۱۵۹]. PPARγ از طریق عملی به نام "lipid- steal"، ذخیرهٔ اسیدچرب در قطرات لیپیدی بافت چربی سفید را افزایش می‌دهد و به این ترتیب، حساسیت عضلهٔ اسکلتی به انسولین را بالا می‌برد [۱۲۹].

قلب

بافت قلب، سوبستراهای کربنی گوناگونی را به عنوان منبع انرژی مصرف می‌کند. اگرچه، اسیدهای‌چرب منبع اصلی تولید انرژی در قلب بالغین هستند، اما قلب می‌تواند از گلوکز، لاکتات و اجسام کتونی نیز استفاده کند. متابولیسم قلبی، انعطاف‌پذیر است و به‌واسطهٔ فعالیت تنظیم‌کننده‌های بالادست می‌تواند از مواد مغذی ترجیحی استفاده کند. PPARها، تنظیم کننده‌های اصلی متابولیسم کاردیومیوسیت‌ها هستند [۱۶۰, ۱۶۱]. انواع PPARها با میزان بیان متفاوت، در قلب بالغین یافت می‌شوند؛ PPARα و PPARδ، به مقدار زیادی در قلب بیان می‌شوند و مشابه با میزان آن‌ها در بافت‌هایی است که متابولیسم بالایی دارند، نظیر کبد و عضلهٔ اسکلتی [۱۶۰]. میزان بیان PPARγ در قلب بالغین پایین است؛ میزان بیان PPARγ در قلب، ۲ درصد مقدار آن در بافت چربی است [۱۶۲]. مطالعات گوناگونی از موش‌های دارای حذف ژنتیکی PPARها یا دارای بیان بیش‌ازحد آن‌ها (غالباً در کاردیومیوسیت‌ها) استفاده کرده‌اند و نقش‌های متفاوت این پروتئین‌ها را در تنظیم متابولیسم طبیعی قلب بالغین، یعنی تولید مقادیر زیادی از ATP از طریق FAO میتوکندریایی را نشان داده‌اند. اگرچه، مدل کاردیومیوست دارای حذف اختصاصی *Ppara* تاکنون تولید نشده است، اما در قلب موش های دارای نقص PPARα، بیان ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های اشاره‌شده، پایین است [۱۶۳, ۱۶۴]:

- پروتئین‌های درگیر در نقل و انتقال سارکولمی: FAT (fatty acid translocase یا همان CD36) و FATP1 (fatty acid transport protein 1)
- پروتئین‌های درگیر در نقل و انتقال میتوکندریایی: نظیر CPT1 (carnitine *O*- palmitoyltransferase 1) و MCD (malonyl- CoA decarboxylase)
- پروتئین‌های درگیر در FAO میتوکندریایی: LCAD (long- chain specific acyl- CoA dehydrogenase)، MCAD (medium- chain specific acyl- CoA dehydrogenase) و SCAD (short- chain specific acyl- CoA dehydrogenase)
- پروتئین‌های درگیر در FAO پراکسی‌زومی: acyl- CoA oxidase

این تغییرات که نسبت به گرسنگی طولانی مدت، حساس نیستند [۱۶۵]، موجب تغییر از متابولیسم FAO به اکسیداسیون گلوکز و لاکتات می‌شوند تا میزان پایهٔ تولید ATP و عملکرد قلب را تأمین کنند [۱۶۶]. با این وجود، ذخیرهٔ متابولیکی در این موش‌ها پایین است و برای حفظ میزان انرژی در شرایط حجم کاری بالا، کفایت نمی‌کند [۱۶۶]. علاوه‌براین، به دنبال نقص آدیپوز تری‌گلیسرید لیپاز، اختلال در اکسیداسیون میتوکندریایی، تجمع بیش‌ازحد لیپید، نارسایی قلبی و کاردیومیوپاتی کشنده رخ می‌دهد؛ این آنزیم، کاتالیزور مرحلهٔ اول لیپولیز تری‌گلیسرید است و لیگاندهای درون‌زاد PPARα و PPARδ را تولید می‌کند [۱۶۷].

مجله علمی پزشکی
جنـــدی شـــاپور

در نتیجهٔ بیان بیش‌ازحد PPARα اختصاصاً در قلب موش، افزایش بیان ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های درگیر در برداشت و انتقال اسید چرب و FAO میتوکندریایی در سطح پایه و پس از گرسنگی کوتاه مدت رخ می‌دهد [۱۶۸]. افزایش بیان این ژن‌ها، به افزایش میزان FAO میتوکندریایی و کاهش برداشت و اکسیداسیون گلوکز منجر می‌گردد. به‌علاوه، بیان بیش‌ازحد PPARα باعث افزایش GPAT (glycerol 3- phosphate acyltransferase) و دی‌آسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز و آدیپوفیلین در میوکارد می‌شود. قطرات لیپیدی کاردیومیوسیت، به میزان بالایی پس از ۲۴ ساعت گرسنگی در موش، انباشته می‌شوند که نشان‌دهندهٔ عدم تعادل بین افزایش برداشت اسیدچرب ظرفیت اکسیداتیو میتوکندریایی است [۱۶۸].

محققان به‌منظور فراهم کردن امکان القا اختصاصی PPARδ در کاردیومیوسیت موش‌های بالغ، مدل موشی ترانس‌ژن القایی با تاموکسیفن (tamoxifen- inducible transgenic mouse model) را ابداع کردند [۱۶۹]. مشاهدات آن‌ها حاکی از افزایش بیان ژن‌های پروتئین‌های درگیر در متابولیسم اسیدچرب و گلوکز بود. علاوه‌براین، بیان ژن‌های پروتئین‌های درگیر در میتوژنز، فسفریلاسیون اکسیداتیو و پاکسازی ریشه‌های واکنشگر اکسیژن نیز پس از القا بیان کوتاه مدت PPARδ اختصاصی کاردیومیوسیت، افزایش یافت؛ این رخداد، باعث افزایش کاتابولیسم قلبی اسیدهای‌چرب و گلوکز، کاهش مقدار گلیکوژن و فعالیت AMPK و افزایش عملکرد قلب در isolated working heart model می‌شود [۱۶۹].

این مدل، جهت مطالعهٔ عملکرد قلب در شرایط کنترل‌شده استفاده می‌شود. بدین منظور، قلب از سایر اعضای بدن جدا می‌شود و مواد مغذی و اکسیژن‌رسانی به آن صورت می‌گیرد. این مدل، امکان بررسی عملکرد الکتریکی و مکانیکی قلب و اثرات داروها و تداخلات گوناگون بر قلب را فراهم می‌سازد [۱۷۰]. حذف اختصاصی PPARδ از کاردیومیوسیت، منجر به کاهش بیان ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های درگیر در نقل و انتقال میتوکندریایی اسیدچرب (CPT1 و MCD)، FAO میتوکندریایی (VLCAD و LCAD)، FAO پراکسی‌زومی (acyl- CoA oxidase) و پیروات دهیدروژناز کیناز ۴ می‌شود. در این شرایط، FAO میتوکندریایی پایه، کاهش یافت و فقدان ATP مشاهده گردید که این مسئله با افزایش فعالیت AMPK علیرغم افزایش برداشت گلوکز، مشخص شد. در این موش‌ها، به‌دنبال تجمع پیشروندهٔ قطرات لیپیدی در میوکارد، هیپرتروفی و نارسایی قلبی رخ داد که به افزایش مرگ آن‌ها ختم شد [۱۷۱].

نقص PPARγ اختصاصی کاردیومیوسیت، به هیپرتروفی قلبی با عملکرد سیستولیک حفظ‌شده منجر می‌شود که به دلیل استرس اکسیداتیو مرتبط با آسیب میتوکندریایی است [۱۷۲, ۱۷۳]؛ درحالی‌که، بیان بیش‌ازحد *Pparg* اختصاصی قلب در موش‌های ترانس‌ژن، بیان GLUT1، GLUT4 و پروتئین‌های دخیل در برداشت، تولید و ذخیرهٔ لیپید را افزایش می‌دهد. این وضعیت، افزایش برداشت قلبی لیپیدها، گلوکز، ذخیرهٔ اسیدچرب، تری‌گلیسرید و گلوکاگون در کاردیومیوسیت‌ها را درپی دارد. متعاقباً، هیپرتروفی، اتساع و نارسایی قلب در عرض چند ماه رخ می‌دهد [۱۶۲]. بیان بیش‌ازحد PPARγ اختصاصی کاردیومیوسیت در موش‌های دارای نقص PPARα، برداشت اسیدچرب و اندازهٔ قطرات لیپیدی را افزایش می‌دهد، اما عملکرد قلب حفظ می‌شود [۱۷۴]. مطالعات انجام‌شده در شرایط برون‌تنی، نشان دادند که اگرچه انباشت لیپیدهای خنثی (neutral lipids) را افزایش می‌دهد، اما استرس شبکهٔ اندوپلاسمی را کاهش می‌دهد [۱۷۵]. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تقسیم لیپیدها در جهت ذخیره و اکسیداسیون، اثر حفاظتی از قلب را دارد.

در مجموع، پیام‌رسانی PPARα و PPARδ در قلب بالغین، فنوتیپ متابولیکی طبیعی را جهت حفظ محتوای فسفات پرانرژی از طریق FAO میتوکندریایی و اکسیداسیون گلوکز، هدایت می‌کند. پیام‌رسانی PPARα، نقل و انتقال سلولی اسیدچرب، لیپوژنز، اکسیداسیون میتوکندریایی و مسیرهای اکسیداسیون پراکسی‌زومی را فعال می‌کند. در مقابل، پیام‌رسانی PPARδ، نقل و انتقال سلولی اسیدچرب و گلوکز، اکسیداسیون و بیوژنز میتوکندریایی و سیستم پاکسازی ریشه‌های واکنشگر اکسیژن را فعال می‌کند. نقش فیزیولوژیکی PPARγ، با نقل و انتقال درون‌سلولی لیپید مرتبط است که تعیین کنندهٔ تعادل بین پیام‌رسانی ریشه‌های لیپیدی با پتانسیل سمی بودن برای قلب و ذخیرهٔ انرژی در قطرات لیپیدی در کاردیومیوسیت‌های بالغین است.

استفاده از PPARs در درمان

PPARs در طیف وسیعی از بیماری‌های انسان نظیر سرطان [۱۷۶, ۱۷۷]، بیماری‌های متابولیک [۱۷۸] و بیماری‌های اتوایمنی [۱۹] درگیر هستند. هدف قرار دادن درمانی آنها در تعدادی از بیماری‌ها انجام شده است. چندین لیگاند مصنوعی گیرنده‌های PPAR تولید شده‌اند و در زمینهٔ درمان مورد استفاده قرارگرفته‌اند. فیبرات‌ها، گروه بزرگی از آگونیست‌های مصنوعی PPARα هستند که برای درمان هایپرتریگلیسریدمی مورد استفاده قرار می‌گیرند. تیازولیدیندیون‌ها (TZDs: Thiazolidinediones) گروهی از آگونیست‌های PPARγ هستند که به عنوان حساس‌کننده به انسولین برای درمان بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و دیابت نوع دو (DM2: Diabetes mellitus type 2) استفاده می‌شوند [۱۷۹, ۱۸۰]. علاوه‌براین، ترکیباتی که بیش از یک عضو از PPARs را فعال می‌کنند (آگونیست‌های دوگانه: Dual agonists) یا فعال‌کنندهٔ همهٔ اعضای PPAR هستند (آگونیست‌های همگانی: Panagonists)، می‌توانند در ایجاد تعادل

بین متابولیسم لیپید و گلوکز، کاهش نیاز به مداخلهٔ دارویی دوگانه و کاهش عوارض جانبی که ممکن است ناشی از مصرف دو نوع داروی مجزا باشد، مفید واقع شوند [۱۲۹]. از سوی دیگر، آگونیست‌های دوگانهٔ PPAR یا آگونیست‌های همگانی ممکن است عوارض جانبی بیشتری داشته باشند که به علت ضعیف بودن خاصیت هدفگیری انتخابی است [۱۸۱, ۱۸۲]. در جدول ۱، لیگاندهای مربوط به اعضای PPAR خلاصه شده است.

PPARα در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید نقش دارد [۱۸۳, ۱۸۴]. بین فعالیت PPARα و PPARγ، اثرات هم‌افزا و متضاد وجود دارد [۱۸۵, ۱۸۶]. با وجود اینکه اکثر مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که آگونیست‌های PPARα به اندازهٔ آگونیست‌های PPARγ، مثلاً TZD [۱۸۷]، اثر قابل‌توجهی بر متابولیسم لیپید و مقاومت به انسولین ندارند، اما رویکردهای جدیدی اثرات PPARα را برای مقابله با چاقی و سندرم‌های متابولیک بررسی کرده‌اند [۱۵۱, ۱۸۸, ۱۸۹]. اهمیت این موضوع در این است که استفاده از آگونیست‌های PPARγ در بالین –علیرغم اثرات ضد دیابتی بیشتر– عوارض جانبی مضری ایجاد می‌کنند. هدف قرار دادن همزمان PPARγ و PPARα با آگونیست‌های دوگانهٔ PPARα/γ مورد مطالعه قرار گرفته است. این آگونیست‌های دوگانه، با هدف قراردادن PPARα و اعمال اثرات حساس‌کننده به انسولین (با هدف قراردادن PPARγ) شاخص‌های لیپیدی و عوارض بیماری‌های قلبی ـ عروقی را بهبود می‌بخشند [۱۹۰]. رویکردهای جدیدی برای انتقال هدفمند آگونیست‌های دوگانهٔ PPARα/γ به سلول‌های خاص ابداع شده‌اند که شامل درونبری به‌واسطهٔ پپتید (Peptide-mediated internalization) و رهایش کنترل‌شده به درون آدیپوسیت‌ها هستند؛ این ترکیبات می‌توانند عوارض جانبی غیرقابل تحمل آگونیست‌های PPARγ را کاهش دهند و مزایای فراوانی برای درمان DM2 داشته باشند [۱۹۱].

رویکرد امیدوارکنندهٔ دیگر جهت کاهش عوارض جانبی آگونیست‌های PPARγ، تولید لیگاندهای انتخابی PPARγ است که از نظر ساختاری و دارویی با گلیتازون‌ها (Glitazones) متفاوت هستند. تلاش‌های انجام گرفته در جهت این هدف، به تولید ترکیبات غیرتیازولیدیندیون (Nonthiazolidinedione compounds) ختم شد که به خانواده‌ای از داروها به نام تنظیم‌کننده‌های انتخابی PPARγ (SPPARMs: Selective PPARγ modulators) متلعق هستند. این ترکیبات الگوی متفاوتی از پیوستن کمک‌تنظیم‌کننده‌ها (Coregulators) به PPARγ را میانجی‌گری می‌کنند که اختصاصیت را افزایش می‌دهد و سمیت را کم می‌کند؛ این موضوع، فرصتی را برای درمان MD2 و سندرم متابولیک فراهم می‌کند که عوارض جانبی محدودی بر قلب و ریه، وزن‌گیری، رقت خون و حجم پلاسما دارد [۱۹۲–۱۹۴]. با استفاده از کریستالوگرافی اشعه X، مشخص شد که INT131 –نوعی SPPARM– بدون ایجاد پیوند هیدروژنی مستقیم با ریشه‌های موجود در پیچهٔ ۱۲، تماس‌های هیدروفوبی را با پاکت متصل‌شونده به لیگاند موجود در پروتئین PPARγ برقرار می‌کند و مانند یک آگونیست کامل عمل می‌کند [۱۹۵].

از آنجایی که آگونیست‌های PPARγ در ایجاد محافظت از مسمومیت عصبی ناشی از الیگومر آمیلوئید Aβ در بیماری آلزایمر موثر هستند، اثر INT131 بر سیستم عصبی مرکزی در مدل موشی AD مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه نشان داد که INT131، باعث افزایش انشعابات سلول دندریتیک، بقا سلول‌های عصبی در حضور آمیلوئید Aβ و بیان PGC-1α می‌شود و پویایی میتوکندریایی سلول عصبی را نیز تنظیم می‌کند. بنابراین، SPPARMs نه‌تنها در درمان DM2 و سندرم متابولیک کارامد هستند، بلکه در درمان سایر بیماری‌هایی که پیام‌رسانی PPARγ می‌تواند ثرات سودمندی داشته باشد، نیز کاربرد دارند [۱۹۶].

فعالیت گیرنده‌های هسته‌ای با ایجاد بیماری‌های خودایمنی مرتبط است و آگونیست‌های PPAR می‌توانند برای اهداف درمانی استفاده گردند [۱۹, ۱۹۷].

جدول ۱. لیگاندهای PPARS.

	PPARγ	PPARα	PPARβ/δ
آگونیست های انتخابی	اسیدهای چرب غیراشباع مشتقات oxLDL ها ۱۰–نیتروئولئیک اسید 15d-PGJ2 TZDs (روزیگلیتازون، پیوگلیتازون، تروگلیتازون و سیگلیتازون) INT131 BP-1107	اسیدهای چرب اشباع و غیراشباع کلوفیبرات فنوفیبرات GW7647 ETYA	اسیدهای چرب اشباع و غیراشباع مشتقات VLDLs GW501516 GW0742
آگونیست های غیرانتخابی و دوگانه	بزافیبرات WY14643	بزافیبرات WY14643	بزافیبرات

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor; oxLDL: Oxidized low-density lipoprotein; VLDL: Very-low-density lipoprotein; 15d-PGJ$_2$: 15-Deoxy-Delta-12,14-prostaglandin J$_2$; TZDs: Thiazolidinediones.

مجله علمی پزشکی
جنـــدی شـــاپور

آگونیست‌های PPARα، تظاهرات بالینی در موش‌های مبتلا به EAE را بهبود می‌بخشند [۱۹۸]. به‌طور مشابه، مصرف GW0742 –آگونیست PPARβ/δ– عوارض ناشی از SLE (Systemic lupus erythematosus) نظیر آلبومین‌اوری، اسپلنومگالی، فشار خون و هایپرتروفی کلیه و قلب را تسکین می‌دهد [۱۲۳]. روزیگلیتازون با القا آدیپونکتین، باعث بهبود عوارض ناشی از SLE می‌شود [۱۹۹].

نقش PPAR در سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی تحت شرایط وجود سرطان مورد مطالعهٔ بسیاری قرار گرفته است؛ زیرا عواملی که ایجاد و تکامل سرطان و پاسخ آن به دارو را تحت تاثیر قرار می‌دهند، ممکن است به‌طور همزمان از طریق مداخله با پیام‌رسانی به‌واسطهٔ PPAR، سرنوشت سلول‌های ایمنی را نیز تحت تاثیر قرار دهند. وجود نقایص اعضای PPAR در تمام سلول‌ها یا سلول‌های خاص، بر پیشرفت تومور اثر می‌گذارند؛ این مسئله نشان می‌دهد که PPARS اهداف بالقوه‌ای برای درمان سرطان هستند. حذف PPARα یا PPARβ/δ در سلول‌های Treg، ویژگی‌های بی‌پاسخی (Anergy) را در ریزمحیط تومور کاهش می‌دهد [۲۰۰, ۲۰۱].

علاوه‌براین، فعال‌شدن همزمان PPARα و PPARβ/δ در سلول‌های $CD8^+$ T که به‌صورت انتخابی انتقال یافته‌اند، از طریق برنامه‌ریزی مجدد متابولیسم آنها از گلیکولیز هوازی به اکسیداسیون اسیدچرب، کارایی ضد توموری را ارتقا می‌دهد؛ به این ترتیب، طول‌عمر این سلول‌ها و پیام‌های التهابی را در شرایط درون‌تنی افزایش می‌دهد [۲۰۲]. به طور مشابه، کاتابولیسم اسیدچرب به‌واسطهٔ PPARα و برداشت آن توسط لنفوسیت‌های $CD8^+$ T ارتشاح‌یافته به ریزمحیط تومور، باعث پایداری عملکردهای اجرایی این سلول‌ها و کاهش رشد تومور می‌شود [۲۰۳]. فعالسازی PPAR در حضور مهارکننده‌های نقاط وارسی نظیر anti-PD-1 [۲۰۴] و anti-CTLA-4 [۲۰۵]، موجب تقویت اثرات ضد توموری می‌شود.

PPARγ می‌تواند توانایی ضد توموری سلول‌های iNKT (Invariant natural killer T cells) را نیز تقویت کند. کلسترول، یکی از پیش‌سازهای اصلی تولید IFN-γ توسط این سلول‌ها است. میزان بالای اسیدلاکتیک موجود در ریزمحیط تومور، بیان PPARγ را در سلول‌های iNKT کاهش می‌دهد که در نتیجهٔ آن، کاهش تولید کلسترول، کاهش IFN-γ و تضعیف پاسخ ضد توموری رخ می‌دهد. تحت این شرایط، آگونیست PPARγ می‌تواند با بازیابی تولید کلسترول و IFN-γ، فعالیت ضد توموری سلول‌های iNKT را ارتقا دهد [۲۰۶]. از سوی دیگر، مطالعات نشان دادند که در زمان چاقی (عامل خطر اصلی ایجاد سرطان)، به‌واسطهٔ فعالیت PPARα و PPARβ/δ در سلول‌های iNKT، انباشت لیپید رخ می‌دهد و به نقایص متابولیکی منجر می‌شود که فعالیت ضد توموری این سلول‌ها را تضعیف می‌کند. این تغییرات متابولیکی پس از مهار PPARα/δ، بازیابی می‌شوند. این موضوع نشان می‌دهد که مهارکننده‌های PPARα/δ با تقویت توانایی کشندگی در سلول‌های NK، برای درمان سرطان در بیماران چاق کارآمد هستند [۲۰۷].

PPAR می‌تواند تولید و عملکرد سلول‌های سرکوبگر مشتق از ردهٔ میلوئید (MDSCs: Myeloid-derived suppressor cells) را نیز تحت تاثیر قرار دهد؛ آنها در شرایط سرطانی تولید می‌شوند و به علت توانایی در سرکوب سیستم ایمنی، موجب تسریع رشد تومور می‌شوند [۲۰۸, ۲۰۹]. MDSCs ارتشاح‌یافته به ریزمحیط تومور، جهت بقا و عملکرد خود به برداشت اسیدچرب و اکسیداسیون آن وابسته هستند [۲۱۰]. مطالعات نشان دادند که افزایش تولید FASN (Fatty-acid synthase) توسط M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor) جهت تمایز سلول‌های میلوئید ارتشاح‌یافته در ریزمحیط تومور به MDSC، بیان ژن‌های اصلی MDSC نظیر IL-10، Arg-1 و VEGF و پیشرفت تومور، ضروری است. این وقایع، به پیام‌رسانی به‌واسطهٔ اسیدچرب از طریق PPARβ/δ وابسته هستند [۲۱۱]. مطالعات نشان می‌دهند که افزایش دسترسی به اسیدچرب ممکن است تولید و عملکرد سلول‌های میلوئید سرکوبگر ایمنی و تقویت‌کنندهٔ تومور را از طریق تغییر پیام‌رسانی به‌واسطهٔ PPAR، تقویت کند. این موضوع، علت اینکه چاقی عامل خطری برای ابتلا به سرطان است را توضیح می‌دهد [۲۱۲, ۲۱۳]. با این‌حال، انواع متفاوت PPAR نقش‌های متمایز و متضادی را در تولید MDSC دارند [۲۰۸, ۲۱۱]. بنابراین، قابل پیش‌بینی نیست که چگونه انطباق متابولیکی سلول‌های ایمنی در شرایطی که متابولیسم میزبان تغییر کرده است مانند دیابت، چاقی و سندرم متابولیک، ممکن است انواع مختلف PPAR را در شرایط اختصاصی بیمار، تحت تاثیر قرار دهند. بنابراین، تولید مارکرهای مرتبط با سیگنالینگ PPAR در سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی ممکن است اطلاعات منحصر به بیمار را فراهم کند که ممکن است برای انتخاب روش درمانی با استفاده از قدرت سیگنالینگ PPAR در درمان سرطان مفید باشد.

نتیجه‌گیری

اعضای خانوادهٔ PPAR، مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های متابولیسم لیپید، کربوهیدرات و هومئوستاز انرژی هستند. فعال‌شدن آنها در عملکرد ارگان‌هایی نظیر قلب، کبد، کلیه، پوست، عضله و سیستم عصبی نقش بسیار مهمی دارد. PPARs اهداف مناسبی برای درمان بیماری‌های متابولیکی هستند. همچنین نقش اعضای متفاوت این خانواده در تمایز و عملکرد سلول‌های ایمنی مشخص شده است؛ که آنها، سرنوشت تعهد سلول‌های ایمنی را از طریق تنظیم متابولیسم هدایت می‌کنند. PPARs، میانجی‌های قطبیت ماکروفاژ هستند و تعیین‌کنندهٔ اصلی فعال‌شدن، گسترش و تمایز سلول T می‌باشند. همچنین تنظیم‌کنندهٔ تولید MDSC

نیز هستند. بیان و عملکرد موقتی PPARs در سلول خاص، فرصت جدیدی را برای مداخلهٔ درمانی جهت تغییر عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی فراهم می‌کند؛ یعنی با تنظیم فعالیت سلول ایمنی می‌توان بیماری‌های التهابی، خودایمنی، پیوند عضو، بیماری‌های عصبی و سرطان را درمان کرد. یافته‌های جدید در رابطه با تنظیم پس از ترجمهٔ PPARs، زمینه را برای تولید ترکیبات جدید درمانی جهت فعالسازی هدفمند سلول خاص، فراهم کرده‌اند. ترکیبات جدید که به عنوان آگونیست برای بیشتر از یک نوع PPAR عمل می‌کنند، امکان هدف‌گیری همزمان این گیرندهٔ‌های هسته‌ای را برای به حداکثر رساندن بازدهی درمان با حداقل سمیت فراهم می‌کنند. رویکردهای جدید، امکان درک چگونگی القا مراحل متفاوت ساختاری و عملکردی PPARs را پس از اتصال آگونیست‌ها، آنتاگونیست‌ها و آگونیست‌های معکوس فراهم می‌کنند؛ به این ترتیب، زمینه را برای طراحی ترکیباتی که مرحلهٔ خاصی را هدف قرار می‌دهند، فراهم می‌کنند. علاوه‌براین، ابداع فناوری‌های جدید برای رسانش هدفمند ترکیبات تنظیم‌کنندهٔ PPAR، فرصت‌های جدیدی را برای درمان هدفمند بیماری‌های ناشی از پاسخ ایمنی، ایجاد کرده‌اند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

شماره کد اخلاق: IR.SEMUMS.REC.1401.099

حامی مالی

این مطالعه هیچ گونه حامی مالی نداشته است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بوده ند و همه با تایید مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تعارض منافع

نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

References

[1] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature. 1990 Oct 18;347(6294):645-50. [10.1038/347645a0] [PMID]

[2] Auwerx J, Baulieu E, Beato M, Becker-Andre M, Burbach PH, Camerino G, Chambon P, Cooney A, Dejean A, Dreyer C, Evans RM. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell. 1999 Apr 16;97(2):161-3. [10.1016/s0092-8674(00)80726-6] [PMID]

[3] Lalwani ND, Kumudavalli Reddy M, Qureshi SA, Sirtori CR, Abiko Y, Reddy JK. Evaluation of selected hypolipidemic agents for the induction of peroxisomal enzymes and peroxisome proliferation in the rat liver. Human toxicology. 1983 Jan;2(1):27-48. [10.1177/096032718300200103] [PMID]

[4] Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. Protein Science. 2018 Nov;27(11):1876-92. [10.1002/pro.3496] [PMID]

[5] Echeverría F, Ortiz M, Valenzuela R, Videla LA. Long-chain polyunsaturated fatty acids regulation of PPARs, signaling: Relationship to tissue development and aging. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2016 Nov 1;114:28-34. [10.1016/j.plefa.2016.10.001] [PMID]

[6] Ansquer JC. The PPAR system in diabetes. InLipoproteins in diabetes mellitus 2023 Jun 17 (pp. 145-167). Cham: Springer International Publishing. [Link]

[7] Mays SG, Okafor CD, Tuntland ML, Whitby RJ, Dharmarajan V, Stec J, Griffin PR, Ortlund EA. Structure and dynamics of the liver receptor homolog 1–PGC1α complex. Molecular pharmacology. 2017 Jul 1;92(1):1-1. [10.1124/mol.117.108514] [PMID]

[8] Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'Rahilly S, Palmer CN. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. Pharmacological reviews. 2006 Dec 1;58(4):726-41. [10.1124/pr.58.4.5] [PMID]

[9] Heidari Z, Chrisman IM, Nemetchek MD, Novick SJ, Blayo AL, Patton T, Mendes DE, Diaz P, Kamenecka TM, Griffin PR, Hughes TS. Definition of functionally and structurally distinct repressive states in the nuclear receptor PPARγ. Nature Communications. 2019 Dec 20;10(1):5825. [10.1038/s41467-019-13768-0] [PMID]

[10] Patsouris D, Reddy JK, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the effects of high-fat diet on hepatic gene expression. Endocrinology. 2006 Mar 1;147(3):1508-16. [10.1210/en.2005-1132] [PMID]

[11] Garcia-Roves P, Huss JM, Han DH, Hancock CR, Iglesias-Gutierrez E, Chen M, Holloszy JO. Raising plasma fatty acid concentration induces increased biogenesis of mitochondria in skeletal muscle. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007 Jun 19;104(25):10709-13. [10.1073/pnas.0704024104] [PMID]

[12] Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications-a review. Nutrition journal. 2014 Dec;13:1-0. [10.1186/1475-2891-13-17] [PMID]

[13] Montaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. Nature Reviews Cardiology. 2021 Dec;18(12):809-23. [10.1038/s41569-021-00569-6] [PMID]

[14] Wagner KD, Wagner N. PPARs and myocardial infarction. International journal of molecular sciences. 2020 Dec 11; 21(24):9436. [10.3390/ijms21249436] [PMID]

[15] Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. The lancet Diabetes & endocrinology. 2021 Jan 1;9(1):46-52. [10.1016/S2213-8587(20)30343-0] [PMID]

[16] Sáez-Orellana F, Octave JN, Pierrot N. Alzheimer's disease, a lipid story: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor α. Cells. 2020 May 14;9(5):1215. [Link]

[17] Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2022 Apr 1. [10.1016/S2468-1253(21)00261-2] [PMID]

[18] Luan ZL, Zhang C, Ming WH, Huang YZ, Guan YF, Zhang XY. Nuclear receptors in renal health and disease. EBioMedicine. 2022 Feb 1;76. [10.1016/j.ebiom.2022.103855] [PMID]

[19] Liu Y, Wang J, Luo S, Zhan Y, Lu Q. The roles of PPARγ and its agonists in autoimmune diseases: A comprehensive review. Journal of Autoimmunity. 2020 Sep 1;113:102510. [10.1016/j.jaut.2020.102510] [PMID]

[20] Toobian D, Ghosh P, Katkar GD. Parsing the role of PPARs in macrophage processes. Frontiers in Immunology. 2021 Dec 22;12:783780. [10.3389/fimmu.2021.783780] [PMID]

[21] Wagner N, Wagner KD. PPAR beta/delta and the hallmarks of cancer. Cells. 2020 May 4;9(5):1133. [10.3390/cells9051133] [PMID]

[22] Reddy AT, Lakshmi SP, Reddy RC. PPARγ as a Novel Therapeutic Target in Lung Cancer. [Link]

[23] Daniel B, Nagy G, Czimmerer Z, Horvath A, Hammers DW, Cuaranta-Monroy I, Poliska S, Tzerpos P, Kolostyak Z, Hays TT, Patsalos A. The nuclear receptor PPARγ controls progressive macrophage polarization as a ligand-insensitive epigenomic ratchet of transcriptional memory. Immunity. 2018 Oct 16;49(4):615-26. [10.1016/j.immuni.2018.09.005] [PMID]

[24] Murray PJ. Macrophage polarization. Annual review of physiology. 2017 Feb 10;79:541-66. [10.1146/annurev-physiol-022516-034339] [PMID]

[25] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Eagle AR, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific PPARγ controls alternative activation and improves insulin resistance. Nature. 2007 Jun 28;447(7148):1116-20. [10.1038/nature05894] [PMID]

[26] Varga T, Mounier R, Patsalos A, Gogolák P, Peloquin M, Horvath A, Pap A, Daniel B, Nagy G, Pintye E, Poliska S. Macrophage PPARγ, a lipid activated transcription factor controls the growth factor GDF3 and skeletal muscle regeneration. Immunity. 2016 Nov 15;45(5):1038-51. [10.1016/j.immuni.2016.10.016] [PMID]

[27] Heming M, Gran S, Jauch SL, Fischer-Riepe L, Russo A, Klotz L, Hermann S, Schäfers M, Roth J, Barczyk-Kahlert K. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ modulates the response of macrophages to lipopolysaccharide and glucocorticoids. Frontiers in immunology. 2018 May 8;9:893. [10.3389/fimmu.2018.00893] [PMID]

[28] Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, Barta E, Dezso B, Pap A, Szeles L, Poliska S, Oros M, Evans RM, Barak Y. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPARγ-regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. Immunity. 2010 Nov 24;33(5):699-712. [10.1016/j.immuni.2010.11.009] [PMID]

[29] De Paoli F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis. Circulation Journal. 2014 Jul 25;78(8):1775-81. [10.1253/circj.cj-14-0621] [PMID]

[30] Kotla S, Rao GN. Reactive oxygen species (ROS) mediate p300-dependent STAT1 protein interaction with peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-γ in CD36 protein expression and foam cell formation. Journal of Biological Chemistry. 2015 Dec 18;290(51):30306-20. [10.1074/jbc.M115.686865] [PMID]

[31] Kotla S, Singh NK, Rao GN. ROS via BTK-p300-STAT1-PPARγ signaling activation mediates cholesterol crystals-induced CD36 expression and foam cell formation. Redox biology. 2017 Apr 1;11:350-64. [10.1016/j.redox.2016.12.005] [PMID]

[32] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, Milstone DS, Mortensen RM, Spiegelman BM, Freeman MW. The role of PPAR-γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. Nature medicine. 2001 Jan;7(1):41-7. [10.1038/83328] [PMID]

[33] Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, Liao D, Nagy L, Edwards PA, Curtiss LK, Evans RM. A PPARγ-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. Molecular cell. 2001 Jan 1;7(1):161-71. [10.1016/s1097-2765(01)00164-2] [PMID]

[34] Szatmari I, Rajnavolgyi E, Nagy L. PPARγ, a lipid-activated transcription factor as a regulator of dendritic cell function. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006 Nov;1088(1):207-18. [10.1196/annals.1366.013] [PMID]

[35] Klotz L, Dani I, Edenhofer F, Nolden L, Evert B, Paul B, Kolanus W, Klockgether T, Knolle P, Diehl L. Peroxisome proliferator-activated receptor γ control of dendritic cell function contributes to development of CD4+ T cell anergy. The Journal of Immunology. 2007 Feb 15;178(4):2122-31. [10.4049/jimmunol.178.4.2122] [PMID]

[36] Appel S, Mirakaj V, Bringmann A, Weck MM, Grünebach F, Brossart P. PPAR-γ agonists inhibit toll-like receptor-mediated activation of dendritic cells via the MAP kinase and NF-κB pathways. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3888-94. [10.1182/blood-2004-12-4709] [PMID]

[37] Khare A, Chakraborty K, Raundhal M, Ray P, Ray A. Cutting edge: dual function of PPARγ in CD11c+ cells ensures immune tolerance in the airways. The Journal of Immunology. 2015 Jul 15;195(2):431-5. [10.4049/jimmunol.1500474] [PMID]

[38] Bene K, Varga Z, Petrov VO, Boyko N, Rajnavolgyi E. Gut microbiota species can provoke both inflammatory and tolerogenic immune responses in human dendritic cells mediated by retinoic acid receptor alpha ligation. Frontiers in Immunology. 2017 Apr 18;8:427. [10.3389/fimmu.2017.00427] [PMID]

[39] Klotz L, Burgdorf S, Dani I, Saijo K, Flossdorf J, Hucke S, Alferink J, Novak N, Beyer M, Mayer G, Langhans B. The nuclear receptor PPARγ selectively inhibits Th17 differentiation in a T cell–intrinsic fashion and suppresses CNS autoimmunity. Journal of Experimental Medicine. 2009 Sep 28;206(10):2079-89. [10.1084/jem.20082771] [PMID]

[40] Zhang MA, Rego D, Moshkova M, Kebir H, Chruscinski A, Nguyen H, Akkermann R, Stanczyk FZ, Prat A, Steinman L, Dunn SE. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and-γ regulate IFNγ and IL-17A production by human T cells in a sex-specific way. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 Jun 12;109(24):9505-10. [10.1073/pnas.1118458109] [PMID]

[41] Park HJ, Park HS, Lee JU, Bothwell AL, Choi JM. Gender-specific differences in PPARγ regulation of follicular helper T cell responses with estrogen. Scientific reports. 2016 Jun 23;6(1):28495. [10.1038/srep28495] [PMID]

[42] Angela M, Endo Y, Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T. Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPARγ directs early activation of T cells. Nature communications. 2016 Nov 30;7(1):13683. [10.1038/ncomms13683] [PMID]

[43] Meng F, Hao P, Du H. Regulatory T cells differentiation in visceral adipose tissues contributes to insulin resistance by regulating JAZF-1/PPAR-γ pathway. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2023 Feb;27(4):553-62. [10.1111/jcmm.17680] [PMID]

[44] Field CS, Baixauli F, Kyle RL, Puleston DJ, Cameron AM, Sanin DE, Hippen KL, Loschi M, Thangavelu G, Corrado M, Edwards-Hicks J. Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for Treg suppressive function. Cell metabolism. 2020 Feb 4;31(2):422-37. [10.1016/j.cmet.2019.11.021] [PMID]

[45] Huang X, Ren L, Ye P, Cheng C, Wu J, Wang S, Sun Y, Liu Z, Xie A, Xia J. Peroxisome proliferator-activated receptor γ deficiency in T cells accelerates chronic rejection by influencing the differentiation of CD4+ T cells and alternatively activated macrophages. Plos one. 2014 Nov 10;9(11):e112953. [10.1371/journal.pone.0112953] [PMID]

[46] Park HJ, Kim DH, Choi JY, Kim WJ, Kim JY, Senejani AG, Hwang SS, Kim LK, Tobiasova Z, Lee GR, Craft J. PPARγ negatively regulates T cell activation to prevent follicular helper T cells and germinal center formation. PloS one. 2014 Jun 12;9(6):e99127. [10.1371/journal.pone.0099127] [PMID]

[47] Setoguchi K, Misaki Y, Terauchi Y, Yamauchi T, Kawahata K, Kadowaki T, Yamamoto K. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis. The Journal of clinical investigation. 2001 Dec 1;108(11):1667-75. [10.1172/JCI13202] [PMID]

[48] Su J, Wang K, Zhou X, Wang Y, Xu J, Tao L, Zeng X, Chen N, Bai X, Li X. B-cell-specific-peroxisome proliferator-activated receptor γ deficiency augments contact hypersensitivity with impaired regulatory B cells. Immunology. 2019 Mar;156(3):282-96. [Link]

[49] Takano K, Saeki C, Oikawa T, Hidaka A, Mizuno Y, Ishida J, Takakura K, Nakano M, Torisu Y, Amano K, Ishikawa T. IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020 Apr;35(4): 663-72. [10.1111/jgh.14900] [PMID]

[50] Crisafulli C, Cuzzocrea S. The role of endogenous and exogenous ligands for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-α) in the regulation of inflammation in macrophages. Shock. 2009 Jul 1;32(1):62-73. [10.1097/shk.0b013e31818bbad6] [PMID]

[51] Penas F, Mirkin GA, Vera M, Cevey Á, González CD, Gómez MI, Sales ME, Goren NB. Treatment in vitro with PPARα and PPARγ ligands drives M1-to-M2 polarization of macrophages from T. cruzi-infected mice. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2015 May 1;1852(5):893-904. [10.1016/j.bbadis.2014.12.019] [PMID]

[52] Kim YS, Lee HM, Kim JK, Yang CS, Kim TS, Jung M, Jin HS, Kim S, Jang J, Oh GT, Kim JM. PPAR-α activation mediates innate host defense through induction of TFEB and lipid catabolism. The Journal of Immunology. 2017 Apr 15;198(8):3283-95. [10.4049/jimmunol.1601920] [PMID]

[53] Dunn SE, Ousman SS, Sobel RA, Zuniga L, Baranzini SE, Youssef S, Crowell A, Loh J, Oksenberg J, Steinman L. Peroxisome proliferator–activated receptor (PPAR) α expression in T cells mediates gender differences in development of T cell–mediated autoimmunity. The Journal of experimental medicine. 2007 Feb 19;204(2):321-30. [10.1084/jem.20061839] [PMID]

[54] Zhang MA, Ahn JJ, Zhao FL, Selvanantham T, Mallevaey T, Stock N, Correa L, Clark R, Spaner D, Dunn SE. Antagonizing peroxisome proliferator–activated receptor α activity selectively enhances TH1 immunity in male mice. The Journal of Immunology. 2015 Dec 1;195(11):5189-202. [10.4049/jimmunol.1500449] [PMID]

[55] Dubrac S, Elentner A, Schoonjans K, Auwerx J, Schmuth M. Lack of IL-2 in PPAR-α-deficient mice triggers allergic contact dermatitis by affecting regulatory T cells. European journal of immunology. 2011 Jul;41(7):1980-91. [10.1002/eji.201041357] [PMID]

[56] Lei J, Hasegawa H, Matsumoto T, Yasukawa M. Peroxisome proliferator-activated receptor α and γ agonists together with TGF-β convert human CD4+ CD25− T cells into functional Foxp3+ regulatory T cells. The Journal of Immunology. 2010 Dec 15;185(12):7186-98. [10.4049/jimmunol.1001437] [PMID]

[57] Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Glass CK. PPARγ and PPARδ negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-γ target genes in macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003 May 27;100(11):6712-7. [10.1073/pnas.1031789100] [PMID]

[58] Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Liao D, Boisvert WA, Evans RM. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARδ. Science. 2003 Oct 17;302(5644):453-7. [10.1126/science.1087344] [PMID]

[59] Kang K, Reilly SM, Karabacak V, Gangl MR, Fitzgerald K, Hatano B, Lee CH. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPARδ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. Cell metabolism. 2008 Jun 4;7(6):485-95. [10.1016/j.cmet.2008.04.002] [PMID]

[60] Adhikary T, Wortmann A, Schumann T, Finkernagel F, Lieber S, Roth K, Toth PM, Diederich WE, Nist A, Stiewe T, Kleinesudeik L. The transcriptional PPARβ/δ network in human macrophages defines a unique agonist-induced activation state. Nucleic acids research. 2015 May 26;43(10):5033-51. [10.1093/nar/gkv331] [PMID]

[61] Yao PL, Morales JL, Gonzalez FJ, Peters JM. Peroxisome proliferator-activated receptor-β/δ modulates mast cell phenotype. Immunology. 2017 Apr;150(4):456-67. [10.1111/imm.12699] [PMID]

[62] Zhao FL, Ahn JJ, Chen EL, Yi TJ, Stickle NH, Spaner D, Zúñiga-Pflücker JC, Dunn SE. Peroxisome proliferator-activated receptor–δ supports the metabolic requirements of cell growth in TCRβ-selected thymocytes and peripheral CD4+ T cells. The Journal of Immunology. 2018 Nov 1;201(9):2664-82. [10.4049/jimmunol.1800374] [PMID]

[63] Mothe-Satney I, Murdaca J, Sibille B, Rousseau AS, Squillace R, Le Menn G, Rekima A, Larbret F, Pelé J, Verhasselt V, Grimaldi PA. A role for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Beta in T cell development. Scientific reports. 2016 Sep 29;6(1): 34317. [10.1038/srep34317] [PMID]

[64] Kanakasabai S, Chearwae W, Walline CC, Iams W, Adams SM, Bright JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor δ agonists inhibit T helper type 1 (Th1) and Th17 responses in experimental allergic encephalomyelitis. Immunology. 2010 Aug;130(4):572-88. [10.1111/j.1365-2567.2010.03261.x] [PMID]

[65] Kanakasabai S, Walline CC, Chakraborty S, Bright JJ. PPARδ deficient mice develop elevated Th1/Th17 responses and prolonged experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain Research. 2011 Feb 28;1376:101-12. [10.1016/j.brainres.2010.12.059] [PMID]

[66] Dunn SE, Bhat R, Straus DS, Sobel RA, Axtell R, Johnson A, Nguyen K, Mukundan L, Moshkova M, Dugas JC, Chawla A. Peroxisome proliferator–activated receptor δ limits the expansion of pathogenic Th cells during central nervous system autoimmunity. Journal of Experimental Medicine. 2010 Aug 2;207(8):1599-608. [10.1084/jem.20091663] [PMID]

[67] Drohomyrecky PC, Doroshenko ER, Akkermann R, Moshkova M, Yi TJ, Zhao FL, Ahn JJ, McGaha TL, Pahan K, Dunn SE. Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-δ Acts within Peripheral Myeloid Cells to Limit Th Cell Priming during Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. The Journal of Immunology. 2019 Nov 15;203(10):2588-601. [10.4049/jimmunol.1801200] [PMID]

[68] Toffoli B, Gilardi F, Winkler C, Soderberg M, Kowalczuk L, Arsenijevic Y, Bamberg K, Bonny O, Desvergne B. Nephropathy in Pparg-null mice highlights PPARγ systemic activities in metabolism and in the immune system. PloS one. 2017 Feb 9;12(2):e0171474. [10.1371/journal.pone.0171474] [PMID]

[69] Liu YH, Tsai YS, Lin SC, Liao NS, Jan MS, Liang CT, Hsu SW, Chen WC, Sung JM, Maeda N, Tsai PJ. Quantitative PPARγ expression affects the balance between tolerance and immunity. Scientific reports. 2016 May 25;6(1):26646. [10.1038/srep26646] [PMID]

[70] Rőszer T, Menéndez-Gutiérrez MP, Lefterova MI, Alameda D, Núñez V, Lazar MA, Fischer T, Ricote M. Autoimmune kidney disease and impaired engulfment of apoptotic cells in mice with macrophage peroxisome proliferator-activated receptor

γ or retinoid X receptor α deficiency. The Journal of Immunology. 2011 Jan 1;186(1):621-31. [10.4049/jimmunol.1002230] [PMID]

[71] Luo W, Xu Q, Wang Q, Wu H, Hua J. Effect of modulation of PPAR-γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. Scientific reports. 2017 Mar 16;7(1):44612. [10.1038/srep44612] [PMID]

[72] Lian M, Luo W, Sui Y, Li Z, Hua J. Dietary n-3 PUFA protects mice from Con A induced liver injury by modulating regulatory T cells and PPAR-γ expression. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7): e0132741. [10.1371/journal.pone.0132741] [PMID]

[73] Lian M, Luo W, Sui Y, Li Z, Hua J. Dietary n-3 PUFA protects mice from Con A induced liver injury by modulating regulatory T cells and PPAR-γ expression. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7): e0132741. [10.1371/journal.pone.0132741] [PMID]

[74] Chen K, Li J, Wang J, Xia Y, Dai W, Wang F, Shen M, Cheng P, Zhang Y, Wang C, Yang J. 15-Deoxy-γ12, 14-prostaglandin J2 reduces liver impairment in a model of ConA-induced acute hepatic inflammation by activation of PPARγ and reduction in NF-κB activity. PPAR research. 2014 Oct;2014. [10.1155/2014/864839] [PMID]

[75] Dai M, Wu L, He Z, Zhang S, Chen C, Xu X, Wang P, Gruzdev A, Zeldin DC, Wang DW. Epoxyeicosatrienoic acids regulate macrophage polarization and prevent LPS-induced cardiac dysfunction. Journal of cellular physiology. 2015 Sep;230(9): 2108-19. [10.1002/jcp.24939] [PMID]

[76] Chen T, Tibbitt CA, Feng X, Stark JM, Rohrbeck L, Rausch L, Sedimbi SK, Karlsson MC, Lambrecht BN, Karlsson Hedestam GB, Hendriks RW. PPAR-γ promotes type 2 immune responses in allergy and nematode infection. Science immunology. 2017 Mar 10;2(9):eaal5196. [10.1126/sciimmunol.aal5196] [PMID]

[77] Micossé C, von Meyenn L, Steck O, Kipfer E, Adam C, Simillion C, Seyed Jafari SM, Olah P, Yawlkar N, Simon D, Borradori L. Human "TH9" cells are a subpopulation of PPAR-γ+ TH2 cells. Science immunology. 2019 Jan 18;4(31):eaat5943. [10.1126/sciimmunol.aal5196] [PMID]

[78] Nobs SP, Natali S, Pohlmeier L, Okreglicka K, Schneider C, Kurrer M, Sallusto F, Kopf M. PPARγ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. Journal of experimental medicine. 2017 Oct 2;214(10):3015-35. [10.1084/jem.20162069] [PMID]

[79] Cai W, Yang T, Liu H, Han L, Zhang K, Hu X, Zhang X, Yin KJ, Gao Y, Bennett MV, Leak RK. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ): A master gatekeeper in CNS injury and repair. Progress in neurobiology. 2018 Apr 1;163:27-58. [10.1016/j.pneurobio.2017.10.002] [PMID]

[80] Song J, Choi SM, Kim BC. Adiponectin regulates the polarization and function of microglia via PPAR-γ signaling under amyloid β toxicity. Frontiers in cellular neuroscience. 2017 Mar 7;11:64. [10.3389/fncel.2017.00064] [PMID]

[81] Hucke S, Floßdorf J, Grützke B, Dunay IR, Frenzel K, Jungverdorben J, Linnartz B, Mack M, Peitz M, Brüstle O, Kurts C. Licensing of myeloid cells promotes central nervous system autoimmunity and is controlled by peroxisome proliferator-activated receptor γ. Brain. 2012 May 1;135(5):1586-605. [10.1093/brain/aws058] [PMID]

[82] Romanowska M, Niteshwaran S, Palmer C, Foerster J. Activation of PPAR delta causes a psoriasis-like skin disease in vivo. British Journal of Dermatology. 2008 Dec;159(6):1398. [10.1371/journal.pone.0009701] [PMID]

[83] Hegazy RA, Hay RM, Shaker O, Sayed SS, Halim DA. Psoriasis and metabolic syndrome: Is peroxisome proliferator-activated receptor-γ part of the missing link?. European Journal of Dermatology. 2012 Sep 1;22(5):622-8. [10.1684/ejd.2012.1789] [PMID]

[84] Lin X, Meng X, Song Z, Lin J. Peroxisome proliferator-activator receptor γ and psoriasis, molecular and cellular biochemistry. Molecular and Cellular Biochemistry. 2022 Jul;477(7):1905-20. [10.1007/s11010-022-04417-0] [PMID]

[85] Lima ED, Lima MM, Marques CD, Duarte AL, Pita ID, Pita MG. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists (PPARs): a promising prospect in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013 Nov;88: 1029-35. [10.1590/abd1806-4841.20132653] [PMID]

[86] Bhagavathula N, Nerusu KC, Reddy M, Ellis CN, Chittiboyina A, Avery M, Pershadsingh HA, Kurtz TW, Varani J. BP-1107 [{2-[4-(2, 4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-phenoxy]-ethyl}-methyl-amide]: a novel synthetic thiazolidinedione that inhibits epidermal hyperplasia in psoriatic skin-severe-combined immunodeficient mouse transplants after topical application. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2005 Dec 1;315(3):996-1004. [Link]

[87] Bhagavathula N, Nerusu KC, Lal A, Ellis CN, Chittiboyina A, Avery MA, Ho CI, Benson SC, Pershadsingh HA, Kurtz TW, Varani J. Rosiglitazone inhibits proliferation, motility, and matrix metalloproteinase production in keratinocytes. Journal of investigative dermatology. 2004 Jan 1;122(1):130-9. [10.1046/j.0022-202X.2003.22111.x] [PMID]

[88] Kim SR, Lee KS, Park HS, Park SJ, Min KH, Jin SM, Lee YC. Involvement of IL-10 in peroxisome proliferator-activated receptor γ-mediated anti-inflammatory response in asthma. Molecular pharmacology. 2005 Dec 1;68(6):1568-75. [10.1124/mol.105.017160] [PMID]

[89] Lakshmi SP, Reddy AT, Zhang Y, Sciurba FC, Mallampalli RK, Duncan SR, Reddy RC. Down-regulated peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) in lung epithelial cells promotes a PPARγ agonist-reversible proinflammatory phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Journal of Biological Chemistry. 2014 Mar 7;289(10):6383-93. [10.1074/jbc.M113.536805] [PMID]

[90] Guri AJ, Mohapatra SK, Horne WT, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. The role of T cell PPAR γ in mice with experimental inflammatory bowel disease. BMC gastroenterology. 2010 Dec;10:1-3. [10.1186/1471-230X-10-60] [PMID]

[91] Wang K, Li YF, Lv Q, Li XM, Dai Y, Wei ZF. Bergenin, acting as an agonist of PPARγ, ameliorates experimental colitis in mice through improving expression of SIRT1, and therefore inhibiting NF-κB-mediated macrophage activation. Frontiers in pharmacology. 2018 Jan 12;8:324875. [10.3389/fphar.2017.00981] [PMID]

[92] Hoffmann PR. An emerging picture of the biological roles of selenoprotein K. InSelenium: its molecular biology and role in human health 2011 Oct 11 (pp. 335-344). New York, NY: Springer New York. [Link]

[93] Song X, Qiao L, Yan S, Chen Y, Dou X, Xu C. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of anti-inflammatory

activities of selenium nanoparticles synthesized by Kluyveromyces lactis GG799. Food & Function. 2021;12(14): 6403-15. [10.1039/d1fo01019k] [PMID]

[94] Gao X, Zhang Z, Li Y, Hu X, Shen P, Fu Y, Cao Y, Zhang N. Selenium deficiency deteriorate the inflammation of S. aureus infection via regulating NF-κB and PPAR-γ in mammary gland of mice. Biological Trace Element Research. 2016 Jul;172:140-7. [10.1007/s12011-015-0563-5] [PMID]

[95] Stienstra R, Mandard S, Patsouris D, Maass C, Kersten S, Muller M. Peroxisome proliferator-activated receptor α protects against obesity-induced hepatic inflammation. Endocrinology. 2007 Jun 1;148(6):2753-63. [10.1210/en.2007-0014] [PMID]

[96] Mansouri RM, Baugé E, Staels B, Gervois P. Systemic and distal repercussions of liver-specific peroxisome proliferator-activated receptor-α control of the acute-phase response. Endocrinology. 2008 Jun 1;149(6):3215-23. [10.1210/en.2007-1339] [PMID]

[97] Régnier M, Polizzi A, Smati S, Lukowicz C, Fougerat A, Lippi Y, Fouché E, Lasserre F, Naylies C, Bétoulières C, Barquissau V. Hepatocyte-specific deletion of Pparα promotes NAFLD in the context of obesity. Scientific reports. 2020 Apr 16;10(1):6489. [10.1038/s41598-020-63579-3] [PMID]

[98] Mahmoudi A, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. Impact of fenofibrate on NAFLD/NASH: A genetic perspective. Drug Discovery Today. 2022;27(8):2363-72. Mahmoudi A, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. Impact of fenofibrate on NAFLD/NASH: A genetic perspective. Drug discovery today. 2022 Aug 1;27(8):2363-72. [10.1016/j.drudis.2022.05.007] [PMID]

[99] Mahmoudi A, Moallem SA, Johnston TP, Sahebkar A. Liver protective effect of fenofibrate in NASH/NAFLD animal models. PPAR research. 2022 Jun 17;2022. [10.1155/2022/5805398] [PMID

[100] El-Haggar SM, Mostafa TM. Comparative clinical study between the effect of fenofibrate alone and its combination with pentoxifylline on biochemical parameters and liver stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology international. 2015 Jul;9:471-9. [10.1007/s12072-015-9633-1] [PMID]

[101] Li S, Mariappan N, Megyesi J, Shank B, Kannan K, Theus S, Price PM, Duffield JS, Portilla D. Proximal tubule PPARα attenuates renal fibrosis and inflammation caused by unilateral ureteral obstruction. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2013 Sep 1;305(5):F618-27. [10.1152/ajprenal.00309.2013] [PMID]

[102] Iwaki T, Bennion BG, Stenson EK, Lynn JC, Otinga C, Djukovic D, Raftery D, Fei L, Wong HR, Liles WC, Standage SW. PPAR α contributes to protection against metabolic and inflammatory derangements associated with acute kidney injury in experimental sepsis. Physiological reports. 2019 May;7(10):e14078. [10.14814/phy2.14078] [PMID]

[103] Wang J, Song J, Li Y, Shao J, Xie Z, Sun K. Down-regulation of LncRNA CRNDE aggravates kidney injury via increasing MiR-181a-5p in sepsis. International immunopharmacology. 2020 Feb 1;79:105933. [10.1016/j.intimp.2019.105933] [PMID]

[104] Wang M, Luo W, Yu T, Liang S, Sun J, Zhang Y, Han X, Long X, Liang G, Li G. Corynoline protects ang II-induced hypertensive heart failure by increasing PPARα and Inhibiting NF-κB pathway. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022 Jun 1;150:113075. [10.1016/j.biopha.2022.113075] [PMID]

[105] Yue TL, Bao W, Jucker BM, Gu JL, Romanic AM, Brown PJ, Cui J, Thudium DT, Boyce R, Burns-Kurtis CL, Mirabile RC. Activation of peroxisome proliferator–activated receptor-α protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circulation. 2003 Nov 11;108(19):2393-9. [10.1161/01.CIR.0000093187.42015.6C] [PMID]

[106] Takano H, Nagai T, Asakawa M, Toyozaki T, Oka T, Komuro I, Saito T, Masuda Y. Peroxisome proliferator–activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-α expression in neonatal rat cardiac myocytes. Circulation Research. 2000 Sep 29;87(7):596-602. [10.1161/01.res.87.7.596] [PMID]

[107] Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, Brown KK, Plotkin CR, Pattison JW, Valledor AF, Davis RA, Willson TM, Witztum JL, Palinski W. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARα, β/δ, and γ. The Journal of clinical investigation. 2004 Dec 1;114(11):1564-76. [10.1172/JCI18730] [PMID]

[108] Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Teissier E, Minnich A, Jaye M, Duverger N, Brewer HB. PPAR-α and PPAR-γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. Nature medicine. 2001 Jan;7(1):53-8. [10.1038/83348] [PMID]

[109] Daub K, Langer H, Seizer P, Stellos K, May AE, Goyal P, Bigalke B, Schönberger T, Geisler T, Siegel-Axel D, J. Oostendorp RA. Platelets induce differentiation of human CD34+ progenitor cells into foam cells and endothelial cells. The FASEB journal. 2006 Dec;20(14):2559-61. [10.1096/fj.06-6265fje] [PMID]

[110] Kotla S, Rao GN. Reactive oxygen species (ROS) mediate p300-dependent STAT1 protein interaction with peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-γ in CD36 protein expression and foam cell formation. Journal of Biological Chemistry. 2015 Dec 18;290(51):30306-20. [10.1074/jbc.M115.686865] [PMID]

[111] Basso PJ, Sales-Campos H, Nardini V, Duarte-Silva M, Bonfá G, Rodrigues CC, Ghirotto B, Chica JE, Cardoso CR. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the beneficial effects of atorvastatin in experimental colitis. Frontiers in Immunology. 2021 Aug 9;12:618365. [10.3389/fimmu.2021.618365] [PMID]

[112] Cuzzocrea S, Di Paola R, Mazzon E, Genovese T, Muia C, Centorrino T, Caputi AP. Role of endogenous and exogenous ligands for the peroxisome proliferators activated receptors alpha (PPAR-α) in the development of inflammatory bowel disease in mice. Laboratory investigation. 2004 Dec;84(12): 1643-54. [10.1038/labinvest.3700185] [PMID]

[113] Azuma YT, Nishiyama K, Matsuo Y, Kuwamura M, Morioka A, Nakajima H, Takeuchi T. PPARα contributes to colonic protection in mice with DSS-induced colitis. International immunopharmacology. 2010 Oct 1;10(10):1261-7. [10.1016/j.intimp.2010.07.007] [PMID]

[114] Cuzzocrea S, Bruscoli S, Mazzon E, Crisafulli C, Donato V, Di Paola R, Velardi E, Esposito E, Nocentini G, Riccardi C. Peroxisome proliferator-activated receptor-α contributes to

the anti-inflammatory activity of glucocorticoids. Molecular Pharmacology. 2008 Feb 1;73(2):323-37. [10.1124/mol.107.041475] [PMID]

[115] Riccardi L, Mazzon E, Bruscoli S, Esposito E, Crisafulli C, Di Paola R, Caminiti R, Riccardi C, Cuzzocrea S. Peroxisome proliferator-activated receptor-α modulates the anti-inflammatory effect of glucocorticoids in a model of inflammatory bowel disease in mice. Shock. 2009 Mar 1;31(3):308-16. [10.1097/SHK.0b013e31818339e7] [PMID]

[116] Shan W, Palkar PS, Murray IA, McDevitt EI, Kennett MJ, Kang BH, Isom HC, Perdew GH, Gonzalez FJ, Peters JM. Ligand activation of peroxisome proliferator–activated receptor β/δ (PPARβ/δ) attenuates carbon tetrachloride hepatotoxicity by downregulating proinflammatory gene expression. Toxicological sciences. 2008 Oct 1;105(2):418-28. [10.1093/toxsci/kfn142] [PMID]

[117] Kino T, Rice KC, Chrousos GP. The PPARδ agonist GW501516 suppresses interleukin-6-mediated hepatocyte acute phase reaction via STAT3 inhibition. European journal of clinical investigation. 2007 May;37(5):425-33. [10.1093/toxsci/kfn142] [PMID]

[118] Kino T, Rice KC, Chrousos GP. The PPARδ agonist GW501516 suppresses interleukin-6-mediated hepatocyte acute phase reaction via STAT3 inhibition. European journal of clinical investigation. 2007 May;37(5):425-33. [10.1111/j.1365-2362.2007.01796.x] [PMID]

[119] Lee MY, Choi R, Kim HM, Cho EJ, Kim BH, Choi YS, Naowaboot J, Lee EY, Yang YC, Shin JY, Shin YG. Peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist attenuates hepatic steatosis by anti-inflammatory mechanism. Experimental & molecular medicine. 2012 Oct;44(10):578-85. [10.3858/emm.2012.44.10.066] [PMID]

[120] Yang X, Kume S, Tanaka Y, Isshiki K, Araki SI, Chin-Kanasaki M, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Sugaya T, Li D. GW501516, a PPARδ agonist, ameliorates tubulointerstitial inflammation in proteinuric kidney disease via inhibition of TAK1-NFκB pathway in mice. PloS one. 2011 Sep 22;6(9): e25271. [10.1371/journal.pone.0025271] [PMID]

[121] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Eagle AR, Vats D, Morel CR, Goforth MH, Subramanian V, Mukundan L, Ferrante AW, Chawla A. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARδ ameliorates obesity-induced insulin resistance. Cell metabolism. 2008 Jun 4;7(6):496-507. [10.1016/j.cmet.2008.04.003] [PMID]

[122] Mukundan L, Odegaard JI, Morel CR, Heredia JE, Mwangi JW, Ricardo-Gonzalez RR, Goh YS, Eagle AR, Dunn SE, Awakuni JU, Nguyen KD. PPAR-δ senses and orchestrates clearance of apoptotic cells to promote tolerance. Nature medicine. 2009 Nov;15(11):1266-72. [10.1038/nm.2048] [PMID]

[123] Romero M, Toral M, Robles-Vera I, Sánchez M, Jiménez R, O'Valle F, Rodriguez-Nogales A, Pérez-Vizcaino F, Gálvez J, Duarte J. Activation of peroxisome proliferator activator receptor β/δ improves endothelial dysfunction and protects kidney in murine lupus. Hypertension. 2017 Apr;69(4):641-50. [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08655] [PMID]

[124] Fan Y, Wang Y, Tang Z, Zhang H, Qin X, Zhu Y, Guan Y, Wang X, Staels B, Chien S, Wang N. Suppression of pro-inflammatory adhesion molecules by PPAR-δ in human vascular endothelial cells. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2008 Feb 1;28(2):315-21 .[10.1161/ATVBAHA.107.149815] [PMID]

[125] Bojic LA, Sawyez CG, Telford DE, Edwards JY, Hegele RA, Huff MW. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ inhibits human macrophage foam cell formation and the inflammatory response induced by very low-density lipoprotein. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012 Dec;32(12):2919-28. [10.1161/ATVBAHA.112.255208] [PMID]

[126] Shi H, Mao X, Zhong Y, Liu Y, Zhao X, Yu K, Zhu R, Wei Y, Zhu J, Sun H, Mao Y. Lanatoside C promotes foam cell formation and atherosclerosis. Scientific Reports. 2016 Jan 29;6(1):20154. [10.1038/srep20154] [PMID]

[127] Li G, Chen C, Laing SD, Ballard C, Biju KC, Reddick RL, Clark RA, Li S. Hematopoietic knockdown of PPARδ reduces atherosclerosis in LDLR−/− mice. Gene Therapy. 2016 Jan;23(1):78-85. [10.1038/gt.2015.78] [PMID]

[128] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. Nature Reviews Endocrinology. 2017 Jan;13(1):36-49. [10.1038/nrendo.2016.135] [PMID]

[129] Dubois V, Eeckhoute J, Lefebvre P, Staels B. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. The Journal of clinical investigation. 2017 Apr 3;127(4):1202-14. [10.1172/JCI88894] [PMID]

[130] Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPARα. International journal of molecular sciences. 2016 Dec 13;17 (12):2093. [10.3390/ijms17122093] [PMID]

[131] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPARα action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2015 Mar 1;62(3):720-33. [10.1016/j.jhep.2014.10.039] [PMID]

[132] Guan D, Xiong Y, Borck PC, Jang C, Doulias PT, Papazyan R, Fang B, Jiang C, Zhang Y, Briggs ER, Hu W. Diet-induced circadian enhancer remodeling synchronizes opposing hepatic lipid metabolic processes. Cell. 2018 Aug 9;174(4):831-42. [10.1016/j.cell.2018.06.031] [PMID]

[133] Barroso E, Rodríguez-Calvo R, Serrano-Marco L, Astudillo AM, Balsinde J, Palomer X, Vazquez-Carrera M. The PPARβ/δ activator GW501516 prevents the down-regulation of AMPK caused by a high-fat diet in liver and amplifies the PGC-1α-Lipin 1-PPARα pathway leading to increased fatty acid oxidation. Endocrinology. 2011 May 1;152(5):1848-59. [10.1210/en.2010-1468] [PMID]

[134] Zarei M, Barroso E, Palomer X, Dai J, Rada P, Quesada-López T, Escolà-Gil JC, Cedó L, Zali MR, Molaei M, Dabiri R. Hepatic regulation of VLDL receptor by PPARβ/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease. Molecular metabolism. 2018 Feb 1;8:117-31. [10.1016/j.molmet.2017.12.008] [PMID]

[135] Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, Lefebvre P, Taskinen MR, Van Hul W, Mertens I, Hubens G. PPARα gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Journal of hepatology. 2015 Jul 1;63(1):164-

73. [10.1016/j.jhep.2015.02.019] [PMID]

[136] Greenstein AW, Majumdar N, Yang P, Subbaiah PV, Kineman RD, Cordoba-Chacon J. Hepatocyte-specific, PPARγ-regulated mechanisms to promote steatosis in adult mice. J Endocrinol. 2017 Jan 1;232(1):107-21. [10.1530/JOE-16-0447] [PMID]

[137] Li X, Chen Y, Wu S, He J, Lou L, Ye W, Wang J. microRNA-34a and microRNA-34c promote the activation of human hepatic stellate cells by targeting peroxisome proliferator-activated receptor γ. Molecular Medicine Reports. 2015 Feb 1;11(2):1017-24. [10.3892/mmr.2014.2846] [PMID]

[138] Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2012 Aug 1;23(8):407-15. [10.1016/j.tem.2012.05.011] [PMID]

[139] Cypess AM. Reassessing human adipose tissue. New England Journal of Medicine. 2022 Feb 24;386(8):768-79. [10.1056/NEJMra2032804] [PMID]

[140] Konwerski M, Gąsecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of epicardial adipose tissue in cardiovascular diseases: a review. Biology. 2022 Feb 23;11(3):355.[10.3390/biology11030355] [PMID]

[141] Dean JM, He A, Tan M, Wang J, Lu D, Razani B, Lodhi IJ. MED19 regulates adipogenesis and maintenance of white adipose tissue mass by mediating PPARγ-dependent gene expression. Cell reports. 2020 Oct 6;33(1). [10.1016/j.celrep.2020.108228] [PMID]

[142] El Ouarrat D, Isaac R, Lee YS, Wollam J, Lackey D, Riopel M, Bandyopadhyay G, Seo JB, Sampath-Kumar R, Olefsky JM. TAZ is a negative regulator of PPARγ activity in adipocytes and TAZ deletion improves insulin sensitivity and glucose tolerance. Cell metabolism. 2020 Jan 7;31(1):162-73. [10.1016/j.cmet.2019.10.003] [PMID]

[143] Bastie C, Luquet S, Holst D, Jehl-Pietri C, Grimaldi PA. Alterations of peroxisome proliferator-activated receptor δ activity affect fatty acid-controlled adipose differentiation. Journal of Biological Chemistry. 2000 Dec 8;275(49):38768-73. [10.1074/jbc.M006450200] [PMID]

[144] Doktorova M, Zwarts I, Zutphen Tv, Dijk THv, Bloks VW, Harkema L, et al. Intestinal PPARδ protects against diet-induced obesity, insulin resistance and dyslipidemia. Scientific reports. 2017;7(1):846. [10.1038/s41598-017-00889-z] [PMID]

[145] HE B. MBX-8025, a novel peroxisome proliferator receptor-delta agonist: L ipid and other metabolic effects in dyslipidemic overweight patients treated with and without atorvastatin. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2889-97. [10.1210/jc.2011-1061] [PMID]

[146] Qiang L, Wang L, Kon N, Zhao W, Lee S, Zhang Y, Rosenbaum M, Zhao Y, Gu W, Farmer SR, Accili D. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Pparγ. Cell. 2012 Aug 3;150(3):620-32. [10.1016/j.cell.2012.06.027] [PMID]

[147] Hall JA, Ramachandran D, Roh HC, DiSpirito JR, Belchior T, Zushin PJ, Palmer C, Hong S, Mina AI, Liu B, Deng Z. Obesity-linked PPARγ S273 phosphorylation promotes insulin resistance through growth differentiation factor 3. Cell metabolism. 2020 Oct 6;32(4):665-75. [10.1016/j.cmet.2020.08.016] [PMID]

[148] Kraakman MJ, Liu Q, Postigo-Fernandez J, Ji R, Kon N, Larrea D, Namwanje M, Fan L, Chan M, Area-Gomez E, Fu W. PPARγ deacetylation dissociates thiazolidinedione's metabolic benefits from its adverse effects. The Journal of Clinical Investigation. 2018 Jun 1;128(6):2600-12. [10.1172/JCI98709] [PMID]

[149] Barberá MJ, Schluter A, Pedraza N, Iglesias R, Villarroya F, Giralt M. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene: a link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. Journal of Biological Chemistry. 2001 Jan 12;276(2):1486-93. [10.1074/jbc.M006246200] [PMID]

[150] Rachid TL, Penna-de-Carvalho A, Bringhenti I, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA, Souza-Mello V. Fenofibrate (PPARalpha agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice. Molecular and Cellular Endocrinology. 2015 Feb 15;402:86-94. [10.1016/j.mce.2014.12.027] [PMID]

[151] Zhou L, Yu M, Arshad M, Wang W, Lu Y, Gong J, Gu Y, Li P, Xu L. Coordination among lipid droplets, peroxisomes, and mitochondria regulates energy expenditure through the CIDE-ATGL-PPARα pathway in adipocytes. Diabetes. 2018 Oct 1;67(10):1935-48. [10.2337/db17-1452] [PMID]

[152] Jeong S, Han M, Lee H, Kim M, Kim J, Nicol CJ, Kim BH, Choi JH, Nam KH, Oh GT, Yoon M. Effects of fenofibrate on high-fat diet-induced body weight gain and adiposity in female C57BL/6J mice. Metabolism. 2004 Oct 1;53(10):1284-9. [10.1016/j.metabol.2004.05.003] [PMID]

[153] Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, Fredenrich A, Melki J, Rassoulzadegan M, Grimaldi PA. Peroxisome proliferator-activated receptor δ controls muscle development and oxydative capability. The FASEB Journal. 2003 Dec;17(15):2299-301. [10.1096/fj.03-0269fje] [PMID]

[154] Koh JH, Hancock CR, Terada S, Higashida K, Holloszy JO, Han DH. PPARβ is essential for maintaining normal levels of PGC-1α and mitochondria and for the increase in muscle mitochondria induced by exercise. Cell metabolism. 2017 May 2;25(5):1176-85. [10.1016/j.cmet.2017.04.029] [PMID]

[155] Koh JH, Hancock CR, Han DH, Holloszy JO, Nair KS, Dasari S. AMPK and PPARβ positive feedback loop regulates endurance exercise training-mediated GLUT4 expression in skeletal muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2019 May 1;316(5):E931-9. [10.1152/ajpendo.00460.2018] [PMID]

[156] Le Garf S, Murdaca J, Mothe-Satney I, Sibille B, Le Menn G, Chinetti G, Neels JG, Rousseau AS. Complementary immunometabolic effects of exercise and PPARβ/δ agonist in the context of diet-induced weight loss in obese female mice. International journal of molecular sciences. 2019 Oct 19;20(20):5182. [10.3390/ijms20205182] [PMID]

[157] Fan W, Waizenegger W, Lin CS, Sorrentino V, He MX, Wall CE, Li H, Liddle C, Ruth TY, Atkins AR, Auwerx J. PPARδ promotes running endurance by preserving glucose. Cell metabolism. 2017 May 2;25(5):1186-93. [10.1016/j.cmet.2017.04.006] [PMID]

[158] Finck BN, Bernal-Mizrachi C, Han DH, Coleman T, Sambandam N, LaRiviere LL, Holloszy JO, Semenkovich CF, Kelly DP. A potential link between muscle peroxisome

proliferator-activated receptor-α signaling and obesity-related diabetes. Cell metabolism. 2005 Feb 1;1(2):133-44. [10.1016/j.cmet.2005.01.006] [PMID]

[159] Bhattacharjee S, Das N, Mandala A, Mukhopadhyay S, Roy SS. Fenofibrate reverses palmitate induced impairment in glucose uptake in skeletal muscle cells by preventing cytosolic ceramide accumulation. Cellular Physiology and Biochemistry. 2015;37(4):1315-28. [10.1159/000430399] [PMID]

[160] Madrazo JA, Kelly DP. The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease. Journal of molecular and cellular cardiology. 2008 Jun 1;44(6):968-75. [10.1016/j.yjmcc.2008.03.021] [PMID]

[161] Pol CJ, Lieu M, Drosatos K. PPARs: protectors or opponents of myocardial function?. PPAR research. 2015 Oct;2015. [10.1155/2015/835985] [PMID]

[162] Son NH, Park TS, Yamashita H, Yokoyama M, Huggins LA, Okajima K, Homma S, Szabolcs MJ, Huang LS, Goldberg IJ. Cardiomyocyte expression of PPARγ leads to cardiac dysfunction in mice. The Journal of clinical investigation. 2007 Oct 1;117(10):2791-801. [10.1172/JCI30335] [PMID]

[163] Watanabe K, Fujii H, Takahashi T, Kodama M, Aizawa Y, Ohta Y, Ono T, Hasegawa G, Naito M, Nakajima T, Kamijo Y. Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor α associated with age-dependent cardiac toxicity. Journal of Biological Chemistry. 2000 Jul 21;275(29):22293-9. [10.1074/jbc.M000248200] [PMID]

[164] Campbell FM, Kozak R, Wagner A, Altarejos JY, Dyck JR, Belke DD, Severson DL, Kelly DP, Lopaschuk GD. A role for peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) in the control of cardiac malonyl-CoA levels: reduced fatty acid oxidation rates and increased glucose oxidation rates in the hearts of mice lacking PPARα are associated with higher concentrations of malonyl-CoA and reduced expression of malonyl-CoA decarboxylase. Journal of Biological Chemistry. 2002 Feb 8;277(6):4098-103. [10.1074/jbc.M106054200] [PMID]

[165] Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) in the cellular fasting response: the PPARα-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999 Jun 22;96(13):7473-8. [10.1073/pnas.96.13.7473] [PMID]

[166] Luptak I, Balschi JA, Xing Y, Leone TC, Kelly DP, Tian R. Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator–activated receptor-α–null hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization. Circulation. 2005 Oct 11;112(15):2339-46. [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534594] [PMID]

[167] Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G, Büttner S, Schmidt A, Van De Weijer T, Hesselink M, Jaeger D, Kienesberger PC, Zierler K, Schreiber R. ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR-α and PGC-1. Nature medicine. 2011 Sep;17(9):1076-85. [10.1038/nm.2439] [PMID]

[168] Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, Welch MJ, Bennett MJ, Kovacs A, Han X, Gross RW, Kozak R, Lopaschuk GD, Kelly DP. The cardiac phenotype induced by PPARα overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. The Journal of clinical investigation. 2002 Jan 1;109(1):121-30. [10.1172/JCI14080] [PMID]

[169] Liu J, Wang P, Luo J, Huang Y, He L, Yang H, Li Q, Wu S, Zhelyabovska O, Yang Q. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ activation in adult hearts facilitates mitochondrial function and cardiac performance under pressure-overload condition. Hypertension. 2011 Feb;57(2):223-30. [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164590] [PMID]

[170] Olejnickova V, Novakova M, Provaznik I. Isolated heart models: cardiovascular system studies and technological advances. Medical & biological engineering & computing. 2015 Jul;53:669-78. [10.1007/s11517-015-1270-2] [PMID]

[171] Cheng L, Ding G, Qin Q, Huang Y, Lewis W, He N, Evans RM, Schneider MD, Brako FA, Xiao Y, Chen YE. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-δ deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. Nature medicine. 2004 Nov 1;10(11):1245-50. [10.1038/nm1116] [PMID]

[172] Duan SZ, Ivashchenko CY, Russell MW, Milstone DS, Mortensen RM. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator–activated receptor-γ both induce cardiac hypertrophy in mice. Circulation research. 2005 Aug 19;97(4):372-9. [10.1161/01.RES.0000179226.34112.6d] [PMID]

[173] Ding G, Fu M, Qin Q, Lewis W, Kim HW, Fukai T, Bacanamwo M, Chen YE, Schneider MD, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Cardiac peroxisome proliferator-activated receptor δ is essential in protecting cardiomyocytes from oxidative damage. Cardiovascular research. 2007 Nov 1;76(2):269-79. [10.1016/j.cardiores.2007.06.027] [PMID]

[174] Son NH, Yu S, Tuinei J, Arai K, Hamai H, Homma S, Shulman GI, Abel ED, Goldberg IJ. PPARγ-induced cardiolipotoxicity in mice is ameliorated by PPARα deficiency despite increases in fatty acid oxidation. The Journal of clinical investigation. 2010 Oct 1;120(10):3443-54. [10.1172/JCI40905] [PMID]

[175] Bosma M, Dapito DH, Drosatos-Tampakaki Z, Huiping-Son N, Huang LS, Kersten S, Drosatos K, Goldberg IJ. Sequestration of fatty acids in triglycerides prevents endoplasmic reticulum stress in an in vitro model of cardiomyocyte lipotoxicity. Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2014 Dec 1;1841(12):1648-55. [10.1016/j.bbalip.2014.09.012] [PMID]

[176] Gou Q, Gong X, Jin J, Shi J, Hou Y. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy. Oncotarget. 2017 Sep 9;8(36):60704. [10.18632/oncotarget.19610] [PMID]

[177] Fanale D, Amodeo V, Caruso S. The interplay between metabolism, PPAR signaling pathway, and cancer. PPAR research. 2017 Oct;2017.. [10.1155/2017/1830626] [PMID]

[178] Botta M, Audano M, Sahebkar A, Sirtori CR, Mitro N, Ruscica M. PPAR agonists and metabolic syndrome: an established role?. International journal of molecular sciences. 2018 Apr 14;19(4):1197. [10.3390/ijms19041197] [PMID]

[179] Nanjan MJ, Mohammed M, Kumar BP, Chandrasekar MJ. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. Bioorganic chemistry. 2018 Apr 1;77:548-67. [10.1016/j.bioorg.2018.02.009] [PMID]

[180] Moon JH, Kim K, Choi SH. Lipoprotein lipase: is it a magic target for the treatment of hypertriglyceridemia. Endocrinology and Metabolism. 2022 Aug;37(4):575. [10.3803/EnM.2022.402] [PMID]

[181] Lee YK, Sohn JH, Han JS, Park YJ, Jeon YG, Ji Y, Dalen KT, Sztalryd C, Kimmel AR, Kim JB. Perilipin 3 deficiency stimulates thermogenic beige adipocytes through PPARα activation. Diabetes. 2018 May 1;67(5):791-804. [10.2337/db17-0983] [PMID]

[182] Cheng HS, Tan WR, Low ZS, Marvalim C, Lee JY, Tan NS. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence. International journal of molecular sciences. 2019 Oct 11;20(20):5055. [10.3390/ijms20205055] [PMID]

[183] Luo Y, Hu CT, Qiao F, Wang XD, Qin JG, Du ZY, Chen LQ. Gemfibrozil improves lipid metabolism in Nile tilapia Oreochromis niloticus fed a high-carbohydrate diet through peroxisome proliferator activated receptor-α activation. General and Comparative Endocrinology. 2020 Sep 15;296: 113537. [10.1016/j.ygcen.2020.113537] [PMID]

[184] Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, Deckers J, Ray DW, Staels B, De Bosscher K. Molecular actions of PPAR α in lipid metabolism and inflammation. Endocrine reviews. 2018 Oct;39(5):760-802. [10.1210/er.2018-00064] [PMID]

[185] Teruel T, Smith SA, Peterson J, Clapham JC. Synergistic activation of UCP-3 expression in cultured fetal rat brown adipocytes by PPARα and PPARγ ligands. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2000 Jul 5;273(2):560-4. [10.1006/bbrc.2000.2982] [PMID]

[186] De Ciuceis C, Amiri F, Iglarz M, Cohn JS, Touyz RM, Schiffrin EL. Synergistic vascular protective effects of combined low doses of PPARα and PPARγ activators in angiotensin II-induced hypertension in rats. British journal of pharmacology. 2007 May;151(1):45-53. [10.1038/sj.bjp.0707215] [PMID]

[187] Smith UL, GOGG S, JOHANSSON A, OLAUSSON T, ROTTER V, SVALSTEDT B. Thiazolidinediones (PPARγ agonists) but not PPAR α agonists increase IRS-2 gene expression in 3T3-L1 and human adipocytes 1. The FASEB Journal. 2001 Jan;15(1):215-20. [10.1096/fj.00-0020com] [PMID]

[188] Wang L, Teng R, Di L, Rogers H, Wu H, Kopp JB, Noguchi CT. PPARα and Sirt1 mediate erythropoietin action in increasing metabolic activity and browning of white adipocytes to protect against obesity and metabolic disorders. Diabetes. 2013 Dec 1;62(12):4122-31. [10.2337/db13-0518] [PMID]

[189] Zhang YM, Li MX, Tang Z, Wang CH. Wogonin suppresses osteopontin expression in adipocytes by activating PPARα. Acta Pharmacologica Sinica. 2015 Aug;36(8):987-97. [10.1038/aps.2015.37] [PMID]

[190] Balakumar P, Rose M, Ganti SS, Krishan P, Singh M. PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box?. Pharmacological Research. 2007 Aug 1;56(2):91-8. [10.1016/j.phrs.2007.03.002] [PMID]

[191] Wittrisch S, Klöting N, Mörl K, Chakaroun R, Blüher M, Beck-Sickinger AG. NPY1R-targeted peptide-mediated delivery of a dual PPARα/γ agonist to adipocytes enhances adipogenesis and prevents diabetes progression. Molecular Metabolism. 2020 Jan 1;31:163-80. [10.1016/j.molmet.2019.11.009] [PMID]

[192] Athyros VG, Polyzos SA, Kountouras J, Katsiki N, Anagnostis P, Doumas M, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease treatment in patients with type 2 diabetes mellitus; new kids on the block. Current vascular pharmacology. 2020 Mar 1;18(2):172-81. [10.2174/1570161117666190405164313] [PMID]

[193] Yew T, Toh SA, S Millar J. Selective peroxisome proliferator-activated receptor-γ modulation to reduce cardiovascular risk in patients with insulin resistance. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery (Discontinued). 2012 Apr 1;7(1):33-41. [10.2174/157489012799362359] [PMID]

[194] Gilardi F, Giudici M, Mitro N, Maschi O, Guerrini U, Rando G, Maggi A, Cermenati G, Laghezza A, Loiodice F, Pochetti G. LT175 is a novel PPARα/γ ligand with potent insulin-sensitizing effects and reduced adipogenic properties. Journal of Biological Chemistry. 2014 Mar 7;289(10):6908-20. [10.1074/jbc.M113.506394] [PMID]

[195] Motani A, Wang Z, Weiszmann J, McGee LR, Lee G, Liu Q, Staunton J, Fang Z, Fuentes H, Lindstrom M, Liu J. INT131: a selective modulator of PPARγ. Journal of molecular biology. 2009 Mar 13;386(5):1301-11. [10.1016/j.jmb.2009.01.025] [PMID]

[196] Godoy JA, Zolezzi JM, Inestrosa NC. INT131 increases dendritic arborization and protects against Aβ toxicity by inducing mitochondrial changes in hippocampal neurons. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017 Aug 26;490(3):955-62. [10.1016/j.bbrc.2017.06.146] [PMID]

[197] Colapietro F, Gershwin ME, Lleo A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: old and new tales. Journal of translational autoimmunity. 2023 Jan 1;6:100188. [10.1016/j.jtauto.2023.100188] [PMID]

[198] Murayama MA, Chi HH, Matsuoka M, Iwakura Y. The CTRP3-AdipoR2 axis regulates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th17 cell differentiation. Frontiers in Immunology. 2021 Dec 2;12:607346. [10.3389/fimmu.2021.607346] [PMID]

[199] Aprahamian T, Bonegio RG, Richez C, Yasuda K, Chiang LK, Sato K, Walsh K, Rifkin IR. The peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist rosiglitazone ameliorates murine lupus by induction of adiponectin. The Journal of Immunology. 2009 Jan 1;182(1):340-6. [10.4049/jimmunol.182.1.340] [PMID]

[200] Wang H, Franco F, Tsui YC, Xie X, Trefny MP, Zappasodi R, Mohmood SR, Fernández-García J, Tsai CH, Schulze I, Picard F. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors. Nature immunology. 2020 Mar;21(3):298-308. [10.1038/s41590-019-0589-5] [PMID]

[201] Hichami A, Yessoufou A, Ghiringhelli F, Salvadori F, Moutairou K, Zwetyenga N, Khan NA. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha deficiency impairs regulatory T cell functions: Possible application in the inhibition of melanoma tumor growth in mice. Biochimie. 2016 Dec 1;131:1-0. [10.1016/j.biochi.2016.09.001] [PMID]

[202] Saibil SD, St. Paul M, Laister RC, Garcia-Batres CR, Israni-Winger K, Elford AR, Grimshaw N, Robert-Tissot C, Roy DG, Jones RG, Nguyen LT. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors α and δ synergizes with inflammatory signals to enhance adoptive cell therapy. Cancer Research. 2019 Feb 1;79(3):445-51. [10.1158/0008-5472.CAN-17-3053] [PMID]

[203] Zhang Y, Kurupati R, Liu L, Zhou XY, Zhang G, Hudaihed A, Filisio F, Giles-Davis W, Xu X, Karakousis GC, Schuchter LM. Enhancing CD8+ T cell fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment increases the efficacy of melanoma immunotherapy. Cancer cell. 2017 Sep 11;32(3):377-91. [10.1016/j.ccell.2017.08.004] [PMID]

[204] Chowdhury PS, Chamoto K, Kumar A, Honjo T. PPAR-induced fatty acid oxidation in T cells increases the number of tumor-reactive CD8+ T cells and facilitates anti–PD-1 therapy. Cancer immunology research. 2018 Nov 1;6(11):1375-87. [10.1158/2326-6066.CIR-18-0095] [PMID]

[205] Goyal G, Wong K, Nirschl CJ, Souders N, Neuberg D, Anandasabapathy N, Dranoff G. PPARγ contributes to immunity induced by cancer cell vaccines that secrete GM-CSF. Cancer immunology research. 2018 Jun 1;6(6):723-32. [10.1158/2326-6066.CIR-17-0612] [PMID]

[206] Fu S, He K, Tian C, Sun H, Zhu C, Bai S, Liu J, Wu Q, Xie D, Yue T, Shen Z. Impaired lipid biosynthesis hinders anti-tumor efficacy of intratumoral iNKT cells. Nature communications. 2020 Jan 23;11(1):438. [10.1038/s41467-020-14332-x] [PMID]

[207] Michelet X, Dyck L, Hogan A, Loftus RM, Duquette D, Wei K, Beyaz S, Tavakkoli A, Foley C, Donnelly R, O'Farrelly C. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. Nature immunology. 2018 Dec;19(12):1330-40. [10.1038/s41590-018-0251-7] [PMID]

[208] Zhao T, Du H, Blum JS, Yan C. Critical role of PPARγ in myeloid-derived suppressor cell-stimulated cancer cell proliferation and metastasis. Oncotarget. 2016 Jan 1;7(2):1529. [10.18632/oncotarget.6414] [PMID]

[209] Xiong Z, Chan SL, Zhou J, Vong JS, Kwong TT, Zeng X, Wu H, Cao J, Tu Y, Feng Y, Yang W. Targeting PPAR-gamma counteracts tumour adaptation to immune-checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma. Gut. 2023 Sep 1;72(9): 1758-73. [10.1136/gutjnl-2022-328364] [PMID]

[210] Hicks KC, Tyurina YY, Kagan VE, Gabrilovich DI. Myeloid Cell–Derived Oxidized Lipids and Regulation of the Tumor Microenvironment. Cancer research. 2022 Jan 15;82(2):187-94. [10.1158/0008-5472.CAN-21-3054] [PMID]

[211] Park J, Lee SE, Hur J, Hong EB, Choi JI, Yang JM, Kim JY, Kim YC, Cho HJ, Peters JM, Ryoo SB. M-CSF from cancer cells induces fatty acid synthase and PPARβ/δ activation in tumor myeloid cells, leading to tumor progression. Cell reports. 2015 Mar 10;10(9):1614-25. [10.1016/j.celrep.2015.02.024] [PMID]

[212] Porta C, Marino A, Consonni FM, Bleve A, Mola S, Storto M, Riboldi E, Sica A. Metabolic influence on the differentiation of suppressive myeloid cells in cancer. Carcinogenesis. 2018 Sep 21;39(9):1095-104. [10.1093/carcin/bgy088] [PMID]

[213] Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2016 May 23;11:421-49. [10.1146/annurev-pathol-012615-044359] [PMID]