

PPAR γ 在肿瘤中的双重作用

郭鑫 宗欢欢 李杜达 余雨杨 侯凯龙 贾舒婷*

(昆明理工大学医学院, 衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

摘要 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)是一种配体依赖的核转录因子, 属于II型核激素受体超家族成员。以前的研究主要集中于PPAR γ 在调控脂质代谢、糖代谢、免疫炎症、细胞增殖和分化等方面的作用。随着研究的深入, PPAR γ 在肿瘤中发挥的作用越来越明显。以往的报道大多集中在PPAR γ 的抑制肿瘤作用, 但最近关于其促进肿瘤的报道也日益增多。该文总结了PPAR γ 在肿瘤中的最新报道, 讨论了其抑制肿瘤和促进肿瘤的双重作用。

关键词 PPAR γ ; 抗肿瘤; 促肿瘤

The Dual Role of PPAR γ in Tumors

GUO Xin, ZONG Huanhuan, LI Duda, YU Yuyang, HOU Kailong, JIA Shuting*

(Laboratory of Molecular Genetics of Aging and Tumor, Medical school,
Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) is a ligand-dependent nuclear transcription factor and belongs to type II nuclear hormone receptor superfamily. Previous studies focused on the role of PPAR γ in regulating lipid metabolism, glucose metabolism, immune inflammation, cell proliferation and differentiation. With the deepening of research, the role of PPAR γ in tumors is becoming more and more clear. Previous reports mostly focused on the tumor-inhibiting effect of PPAR γ , but recent reports on its promotion of tumors were also increasing. This article summarized the latest reports of PPAR γ in tumors and discussed its dual roles in inhibiting and promoting tumor development.

Keywords PPAR γ ; anti-tumor; tumor promotion

细胞在向肿瘤的转变过程中会发生代谢重组, 即葡萄糖、脂质和氨基酸代谢的重新编程, 从而为肿瘤细胞的持续增殖和存活提供必需的能量和底物^[1]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)在代谢重组的过程中发挥了重要的调控作用, 作为一个转录因子, PPAR γ 具有调控糖酵解和脂质代谢的功能, 从

而满足癌细胞的能量需求^[2-4]。此外, 有研究报道PPAR γ 表达的变化或突变与肿瘤的发生有关^[5], 且有研究证实, PPAR γ 在前列腺癌形成中具有原癌基因的作用^[6], 这些都提示PPAR γ 具有促进肿瘤发生发展的作用。然而PPAR γ 也可以通过调控代谢途径, 增加ROS水平, 诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的增殖、浸润和迁移, 促进分化等方式抑制肿瘤, 提示PPAR γ

收稿日期: 2020-10-12 接受日期: 2020-12-07

国家自然科学基金(批准号: 81760262)、云南省应用基础研究计划项目面上项目(批准号: 2019FB109)和云南省“万人计划”青年拔尖人才专项(批准号: YN-WR-QNBJ-2019-240)资助的课题

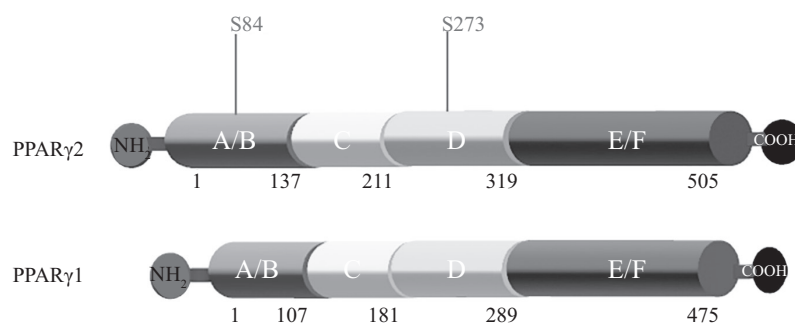
*通讯作者。Tel: 13577116928, E-mail: shutingjia@kmust.edu.cn

Received: October 12, 2020 Accepted: December 7, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81760262), Yunnan Fundamental Research Project (Grant No.2019FB109) and Yunnan “Ten Thousand Talents Plan” Youth Top Talent Project (Grant No.YNWR-QNBJ-2019-240)

*Corresponding author. Tel: +86-13577116928, E-mail: shutingjia@kmust.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5473>



A/B域为转录激活域, 包含AF1; C域为DNA结合区域; D域为辅助因子结合的铰链域; E/F域为配体结合域, 包含AF2。磷酸化修饰位点包括: S84、S273。

A/B domain is a transcription activation domain, including AF1; C domain is the DNA binding region; D domain is the hinge domain for cofactor binding; The E/F domain is the ligand binding domain, including AF2. Phosphorylation modification sites include: S84, S273.

图1 PPAR γ 的结构域及磷酸化修饰位点

Fig.1 PPAR γ domain and phosphorylation modification sites

也具有肿瘤抑制作用。鉴于PPAR γ 在癌症中存在上述矛盾的作用, 因此探究PPAR γ 在肿瘤中的促癌或抑癌机制, 以及在不同遗传背景下PPAR γ 调控的具体通路在阐述肿瘤形成机制上具有重要意义。本文综述了PPAR γ 的结构、主要表达调控方式、对靶基因的主要调控方式和在肿瘤中的双重作用。

1 PPAR γ 的简介

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 于1990年由英国科学家 ISSEMANN 等^[7]首次发现, PPARs 属于核激素受体超家族成员, 包括 PPAR γ (NR1C3)、PPAR α (NR1C1) 和 PPAR β/δ (NR1C2) 3个亚型^[8]。目前研究最深入的是 PPAR γ , 其功能包括调节细胞分化、增殖、免疫/炎症反应、脂质代谢、糖酵解以及胰岛素抗性 (insulin resistance, IR) 等^[9]。已知 PPAR γ 有4个亚型: PPAR γ 1、PPAR γ 2、PPAR γ 3、PPAR γ 4, PPAR γ 2由 PPAR γ 1 选择性剪切而来, 而 PPAR γ 1、PPAR γ 3 和 PPAR γ 4 翻译的蛋白相同^[10]。因此, PPAR γ 的主要亚型为 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2。

PPAR γ 蛋白结构域包括: 与配体无关的转录激活域(A/B域)、DNA结合域(C域)、铰链区(D域)和配体结合域(E/F域)^[2](图1)。A/B域包括第一功能激活区(activation function-1, AF-1), 以不依赖于配体的方式行使转录功能。C域为DNA结合区域(DNA binding domain, DBD), 通常情况下, PPAR γ 先与维甲酸X受体(recombinant retinoid x receptor, RXR)形成异二聚体 PPAR γ /RXR α , 再与共抑制因子结合形成复合物, 最终与靶基因上的特定DNA响应元件[被称

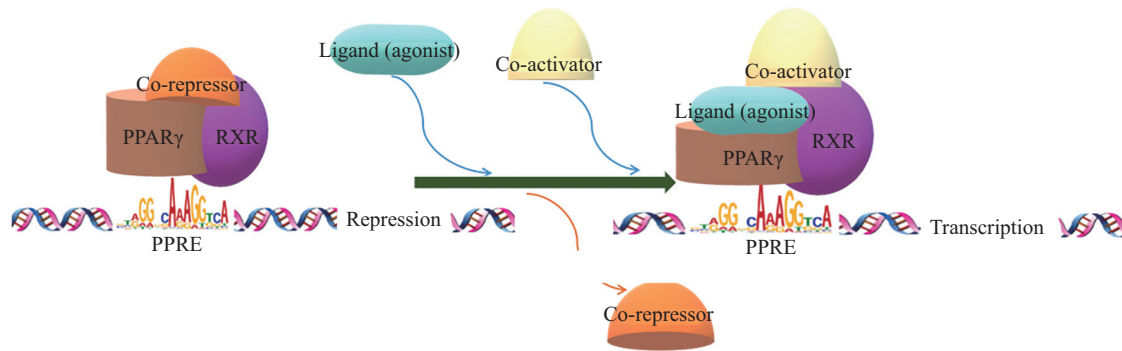
为过氧化物酶体增殖物响应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)]结合, 抑制靶基因表达^[11], 也有报道称, PPAR γ /RXR α 异二聚体通过募集组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)或组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMT)来改变染色质结构, 从而降低转录活性^[12]。D域为辅助因子结合的铰链域, PPAR γ 发挥转录调节功能往往需要共激活因子或共抑制因子的参与。E/F域为配体结合域(ligand binding domain, LBD), 其中包含第二功能激活区(activation function-2, AF-2), 当配体与 PPAR γ 结合后会使 PPAR γ /RXR α 构像发生改变, 招募共激活因子, 最终激活下游靶基因的表达^[13](图2)。PPAR γ 可以通过多种途径来调节基因表达和信号通路。由于这些复杂且独特的调控机制, PPAR γ 参与从代谢调节到炎症、分化等重要生物学过程, 并且与包括癌症在内的多种疾病有关^[3]。

2 在肿瘤中 PPAR γ 的主要表达调控方式

在体内, 对 PPAR γ 的调控具有高度的综合性和精细性, 包括转录水平、翻译后水平、表观遗传学水平等多层次的调控(图3)。因此, 全面了解 PPAR γ 基因的表达调控机制, 对于开发 PPAR γ 靶向疗法具有重要意义。

2.1 PPAR γ 的转录调控

PPAR γ 受到上游多种转录因子的调节。在脂肪形成过程中, PPAR γ 的表达在脂肪细胞中受到早期B-细胞因子1(recombinant early B-cell factor 1, EBF1)、1型神经纤维瘤病基因(neurofibromatosis type 1, NF1)、Krüppel样因子2(krüppel-like

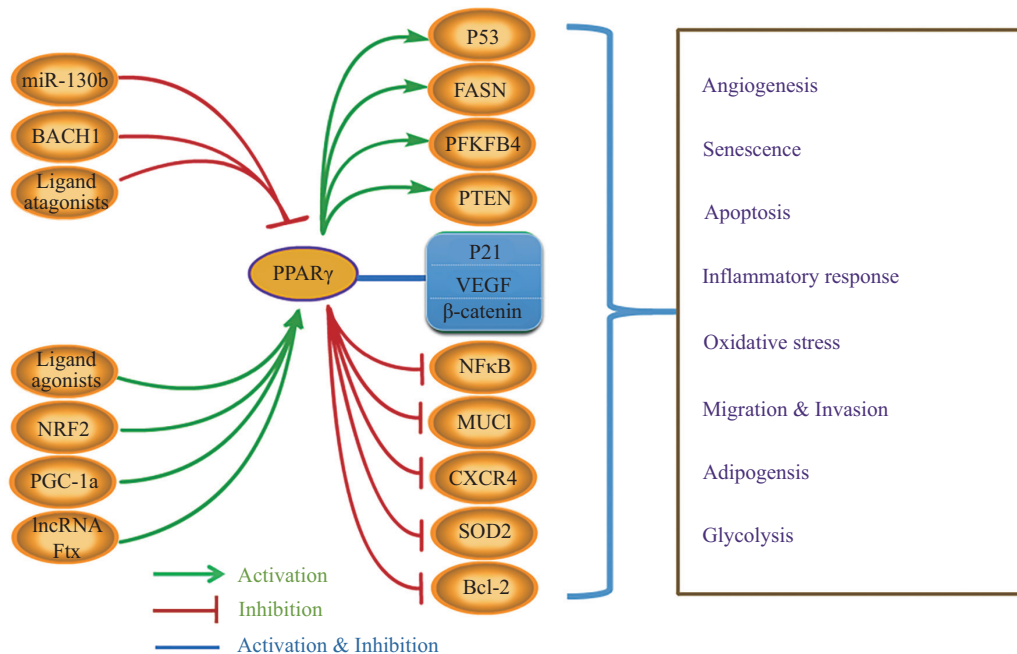


通常情况下, PPAR γ 与RXR以及共抑制因子形成复合物, 与靶基因上的PPRE元件结合, 抑制靶基因表达; 当配体与PPAR γ 结合后会使PPAR γ /RXR构像发生改变, 使共抑制因子去解离, 并招募共激活因子, 最终激活下游靶基因的表达。

Under normal circumstances, PPAR γ forms a complex with RXR and co-inhibitors, and binds to the PPRE element on the target gene to inhibit the expression of the target gene; When the ligand binds to PPAR γ , the conformation of PPAR/RXR will be changed, which dissociates the co-inhibitors and the co-activators will be recruited, ultimately activating the expression of downstream target genes.

图2 PPAR γ 的转录调控模式

Fig.2 Transcriptional regulation mode of PPAR γ



红色代表抑制, 绿色代表激活, 蓝色代表既有抑制也有激活。

Red represents inhibition, green represents activation, and blue represents both inhibition and activation.

图3 PPAR γ 在肿瘤中的信号通路

Fig.3 Signal path of PPAR γ in tumors

factor2, KLF2)、锌指蛋白423(zinc finger protein 423, ZFP423)的调节^[14]。在永生化的MEFs细胞(im-mortalized MEFs, iMEFs)中, BTB-CNC异体同源体1(BTB and CNC homology1, BACH1)抑制PPAR γ 的表达^[15], BACH1可参与肿瘤代谢重编程, 增强癌细胞的迁移能力。此外, 核因子NF-E2相关因子(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, NRF2)是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子, 经研究发现, NRF2

通过上调PPAR γ 的表达, 来激活下游抗氧化基因^[16]。

2.2 PPAR γ 的转录后调控

一些非编码RNA共同参与到对PPAR γ 的转录后水平的调控过程中。在肺癌中, miR-130a通过抑制PPAR γ 来调节巨噬细胞的极化^[17]。miR-130b通过下调PPAR γ , 诱导血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)和抗凋亡因子(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达, 从而促进肺癌的

发生^[18]。在人乳腺癌起始细胞非黏附性乳腺球细胞(mammospheres, MS)中PPAR α 与PPAR γ 的比例受到miR130b的调控^[19]。癌细胞分泌的miR-155通过下调PPAR γ 表达来促进脂肪细胞分化以及导致细胞的代谢重组^[20]。在结直肠癌SW480细胞中, miR-211抑制PPAR γ 的激活, 从而促进细胞的迁移和侵袭能力^[21]。在前列腺癌(prostate cancer, PC)中, lncRNA PRRT3-AS1的沉默可激活PPAR γ , 从而可通过阻断mTOR信号通路抑制PC细胞增殖并促进细胞凋亡和自噬^[22]。在人肝癌细胞中, microRNA-1468通过激活人肝细胞癌中的PPAR γ 介导的AKT信号通路促进肿瘤发展^[23]。在肝癌细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)中, lncRNA Ftx会促进PPAR γ 的激活, 进而促进肝癌的发生^[24]。

2.3 PPAR γ 的表观遗传调控

表观遗传修饰通常包括DNA甲基化和去甲基化, 组蛋白的乙酰化和去乙酰化等, 通过对核酸或蛋白的表观遗传学修饰, 改变基因的表达状态。而PPAR γ 的表观遗传学修饰也是其重要的表达调控方式之一。有研究指出, PPAR γ 的表观遗传沉默已经是结直肠癌进展和不良患者预后的生物标志物。在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中, MOTAWI等^[25]通过对结直肠癌患者临床样本的研究, 证明PPAR γ 启动子甲基化与放射性肠毒性风险相关, 并且在小鼠模型的研究中表明, IFC-305可通过降低PPAR γ 启动子甲基化和增强PPAR γ 在IR小鼠中的表达, 从而减轻放射性肠毒性。泛素样含PHD和环指域蛋白1(ubiquitin like with PHD and ring finger domains 1, UHRF1)通过DNA甲基化和组蛋白抑制修饰来沉默PPAR γ 的表达, 从而促进结直肠癌的发生发展^[26]。HDAC的抑制剂HMC可以通过激活PPAR γ 以及Akt/mTOR通路来诱导乳腺癌细胞的凋亡和自噬^[27]。

2.4 PPAR γ 的翻译后修饰

翻译后修饰也是PPAR γ 活性的重要调控方式。翻译后修饰通常指蛋白质生物合成后发生在蛋白质上的修饰。这些修饰包括磷酸化、SUMO(sumoylation)化、泛素化等^[28]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein Kinase, MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated MAP kinase, ERK)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)能够磷酸化PPAR γ , 最终导致PPAR γ 转录活性降低以及在细胞质中定位改变等。PPAR γ 的配体TZDs可以

抑制PPAR γ 273位点的磷酸化, 导致细胞凋亡^[29]。此外, MEK/ERK通过磷酸化PPAR γ 的Ser84促进人肝癌细胞的增殖^[30]。PPAR γ 活性的另一个控制层涉及其SUMO化, 即小泛素样修饰肽(small ubiquitin-related modifier, SUMO)的共价连接, 通常可导致转录因子的抑制^[31]。然而在肺癌细胞中, PPAR γ 被SUMO化修饰后会抑制肺癌细胞的生长^[32]。

3 在肿瘤中PPAR γ 对靶基因的主要调控方式

PPAR γ 不仅作为一个转录因子发挥转录调控, 还可以与配体结合调控靶基因的表达(图3)。

3.1 PPAR γ 对靶基因的转录调控

PPAR γ 作为一个转录因子可以调节下游多种通路, 影响包括炎症反应、细胞衰老、血管生成、ROS水平、物质代谢在内等过程。PPAR γ 可以通过抑制NF κ B、STAT和AP-1通路发挥抗炎作用^[33]。在人肝癌细胞HepG2中, PI3K/Akt/mTORC1途径激活PPAR γ , 可以下调C3基因^[34]。PPAR γ 经激动剂激活后会抑制 β -catenin信号通路^[35]。经配体激活后的PPAR γ 还可以调控PI3K、WNT、STAT3、NF κ B、ERK、NOTCH通路^[36]。同样在肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)中, PPAR γ 通过直接上调P53的表达从而诱导HSCs的衰老^[37]。在前列腺癌细胞中, PPAR γ 可以上调VEGF的表达^[38]。目前研究较多的PPAR γ 共激活因子之一是PGC-1 α , PGC-1 α 具有调控线粒体合成、调节ROS水平以及氧化磷酸化的功能, 与肿瘤免疫相关^[39]。其他的共激活因子包括: SRC-1、p300和CREB结合蛋白, 它们都与代谢和癌症的发展密切相关^[40]。

3.2 PPAR γ 结合配体后对靶基因的调控

PPAR γ 主要通过与配体结合调控靶基因表达参与促进或抑制肿瘤的过程。PPAR γ 可通过与天然或人工合成的配体结合介导下游基因的激活和抑制。天然配体包括脂肪酸及其衍生物, 如15-脱氧- Δ 12, 14-前列腺素J2(15-deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J2)^[41]和15-羟基二十碳四烯酸(15-hydroxyeicosatetraenoic acid)^[42]以及二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)等, 可以直接结合并激活PPAR γ 的转录活性。人工合成的配体包括激动剂和抑制剂, 其中激动剂配体, 如噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs), 已被频繁研

究和报道^[43], 具体包括曲格列酮(troglitazone, TGL)、匹格列酮(pioglitazone, PGL)、罗格列酮(rosiglitazone, RGZ)等。它们通过激活PPAR γ 的转录活性来治疗糖尿病和高脂血症, 并与其他PPAR γ 配体一起, 通过抑制增殖和诱导凋亡的方式来治疗癌症^[44-46]。RGZ激活PPAR γ , 通过抑制依赖TLR4的MAPK通路, 来抑制食道癌细胞的增殖和诱导食道癌细胞的凋亡^[47]。PPAR γ 的合成抑制剂, 也被用于临床治疗和研究, 如双酚A二缩水甘油醚(bisphenol A diglycidyl ether, BADGE)、GW9662和SR-202。GW9662通过抑制PPAR γ 活性来抑制糖酵解水平, 从而抑制肝癌细胞的增殖和迁移能力^[24]。

4 PPAR γ 在肿瘤中的双重作用

4.1 PPAR γ 的抗肿瘤作用

有文献指出, PPAR γ 可以通过调控代谢途径、增加ROS水平、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖和迁移、浸润能力等方面来发挥抗肿瘤作用^[48]。

PPAR γ 可以通过调控代谢途径抑制肿瘤进程。PPAR γ 被激活后可以通过抑制糖酵解水平来抑制黑色素瘤细胞的生长和迁移^[49]。PPAR γ 的表达增加, 会抑制ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)的表达, 并最终造成胃癌细胞(gastric cancer, GC)的增殖抑制^[50]。最近的研究强调了脂质代谢在肿瘤进展中的重要性, 某些癌症甚至以脂肪酸为主要燃料。PPAR γ 通过促进脂肪酸摄取相关基因(*LRP8*、*FABP5*、*LDLR*)的表达, 促进脂肪酸摄取, 从而满足肿瘤细胞快速增殖的能量需求^[51]。

PPAR γ 可以增加ROS水平抑制肿瘤细胞增长。有研究表明, PPAR γ 通过影响抗氧化酶SOD2的表达, 破坏膀胱癌ROS代谢的稳态, 从而抑制膀胱癌的发生和发展^[52]。在肺癌细胞中, PPAR γ 经激动剂PGL激活后会抑制丙酮酸氧化, 降低谷胱甘肽水平从而导致ROS水平上升, 使RB磷酸化水平降低, 最终造成细胞周期阻滞^[53]。此外, PPAR γ 被SUMO化修饰后虽然会促进脂质合成, 但会造成ROS水平上升, 最终抑制肺癌细胞的生长^[32]。

PPAR γ 可以诱导细胞凋亡抑制肿瘤形成。在乳腺癌细胞MCF-7中, 碘代内酯(6-iodolactone, 6IL)通过激活PPAR γ 来发挥抗增殖、促凋亡、抑制迁移的抗肿瘤作用^[54]。PPAR γ 激活Fas配体基因启动子(即FasL), 诱导人乳腺癌细胞凋亡。在肝癌中, PPAR γ

的激动剂RGZ, 通过激活PPAR γ 抑制PI3K/AKT信号通路诱导人肝癌细胞HepG2的凋亡^[55]。在人甲状腺乳头状癌细胞中, PPAR γ 经激动剂15-脱氧- Δ 12,14-前列腺素J2激活后, 通过下调IL-6通路来诱导其凋亡^[56]。在结直肠癌中, PPAR γ 可以通过上调PTEN、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的抑制因子(p21、p27等), 下调VEGF、Bcl-2等来发挥肿瘤抑制因子的功能^[57]。

PPAR γ 可以抑制肿瘤细胞的增殖和迁移、浸润能力。 α -酮酸处理人乳腺癌细胞MCF-7后, 会促进PPAR γ 在核中的高表达, 从而抑制ERK1/2蛋白的磷酸化水平最终造成MCF-7的增殖抑制^[58]。另外, 过表达PPAR γ 可以通过E3泛素连接酶的作用来降解NF κ B, 从而抑制结直肠癌细胞增殖和肿瘤生长^[59]。HOU等^[60]证明了PPAR γ 通过泛素化降解黏蛋白1(mucin 1, MUC1)来抑制结直肠癌细胞的增殖。PPAR γ 激活后通过上调肿瘤抑制因子圆柱瘤基因(cylindromatosis, CYLD)的表达来抑制乳腺癌细胞的增殖^[61]。吴茱萸碱(Evodiamine)通过激活PPAR γ 诱导P21, 进而抑制cyclin D1的表达, 抑制白血病细胞系K562细胞的增殖^[62]。PPAR γ 可以通过抑制Wnt/ β -catenin通路及其下游靶基因端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, *TERT*)和Ena/VASP蛋白家族成员(enabled homolog, *ENAH*)的表达, 从而抑制胃癌细胞的增殖和迁移^[63]。激活的PPAR γ 可以通过下调趋化因子受体4(chemokine receptor-4, CXCR4), 来降低乳腺癌细胞的迁移和浸润能力^[64]。

PPAR γ 可以通过调控肿瘤细胞的分化, 抑制肿瘤的发生发展。自从PPAR γ 被报道经配体激活后, 可以调控黏液样/脂肪细胞肉瘤(myxoid/round cell liposarcomas, MRCLs)的分化和抑制脑癌和肝癌中肿瘤起始细胞的功能后, 便被赋予了调控肿瘤细胞分化的能力, 并且PPAR γ 通过调控SOX2、Nang等来抑制脑肿瘤干细胞(brain tumor stem cells, BTSCs)的增殖, 以及促进BTSCs的分化^[65]。PPAR γ 可诱导肉瘤和甲状腺等实体瘤分化从而抑制其生长^[66]。PPAR γ 激活后通过促进分化的作用, 抑制结肠、乳房、前列腺和肺组织向肿瘤的恶性转化^[67]。

4.2 PPAR γ 的促瘤作用

然而, 越来越多的证据证明PPAR γ 的功能不仅在于抑制肿瘤的活性, 在某些特定的遗传背景的细胞中, PPAR γ 还可以在调控代谢途径、促进血管生

成、促进细胞增殖和浸润能力等方面来发挥促进肿瘤的活性(表1)。

PPAR γ 可以通过调控代谢途径促进肿瘤进程。有研究证实了在前列腺癌中PPAR γ 的原癌基因的作用, TEW等^[68]发现, 抑制PPAR γ 后, 会抑制其下游脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)的表达, 最终抑制前列腺癌的发展。AHMAD等^[69]发现, 在PTEN^{-/-}的前列腺特异性小鼠中插入PPARG基因片段会增加PPAR γ 及其FASN、ACYL、乙酰辅酶A羧化酶(acyl-CoA carboxylase, ACC)的表达, 从而促进前列腺癌

的发展和转移。PPAR γ 以协同机制与脂肪酸结合蛋白相互作用以促进脂肪酸的转运, 降低凋亡水平, 增加血管生成能力最终增加了前列腺癌的扩增和侵袭能力; 并且通过siRNA敲低PC3-M细胞中的PPAR γ 可显著降低前列腺癌的大小和发生率^[70]。抑制PPAR γ 已经成为预防和治疗前列腺癌的有效方案^[71]。在肝癌细胞中, PPAR γ 的激活会促进糖酵解水平, 最终促进肝癌的发生^[24]。MEK/ERK通过磷酸化PPAR γ 的Ser84, 进而靶向6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶4(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bispho-

表1 PPAR γ 在肿瘤中的作用及作用机制
Table 1 The role and action mechanisms of PPAR γ in cancers

细胞类型 Cell type	实验方法 Experimental system	作用机制 Role and action mechanism	参考文献 Reference
Anti-tumor functions of PPAR γ			
Human breast cancer cell lines (MCF-7, MDA-MB-231)	PPAR γ activation by troglitazone, PPAR γ siRNA transfection	Inhibition of cell proliferation; upregulation of tumor suppressor cyld	[61]
Human gastric cancer cells (MKN28, SGC-7901, BGC-823)	PPAR γ overexpression	Inhibition proliferation and migration by down-regulating wnt/ β -catenin signaling pathway downstream target genes TERT and ENAH	[63]
Esophageal cancer cells (EC109 and TE10)	Agonists treatment	Inhibition TLR4- dependent MAPK pathway	[47]
Human Non-small cell lung cancer (A549)	Agonists treatment	Inhibition PPAR γ 273 phosphorylation, down-regulation of p53 signaling pathway, accumulation of DNA damage eventually leads to cell death	[29]
Human lung cancer cells (H2073)	Agonists treatment	Stimulation lipid synthesis depletes nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), increase mitochondrial reactive oxygen species (ROS) levels, disrupte REDOX balance, inhibit the growth of lung Cancers	[32]
Human melanoma cell (A375) Mouse melanoma cell (B16F10)	Antagonist treatment	Inhibition glycolysis levels, suppresses the growth and metastasis of melanoma cells	[49]
Tumor-promoting functions of PPAR γ			
Prostate cancer cells (PC3-M cell)	Knockdown of PPAR γ by siRNA	Stimulation VEGF expression and angiogenesis	[38]
Human prostate cancer cell lines (LnCaP, CRW22, PC3, PC3M, DU145)	Antagonist treatment	Stimulation the expression of ACYL, ACC and FASN; promoting the development and metastasis of cancer	[69]
ERBB2-positive breast cancer cells (BT474)	Agonists and antagonist treatment	Stimulation the expression of KLF4 and ALDH to maintain the stemness of cancer cells	[67]
Hepatocellular carcinoma cell lines (Huh7, SMMC-7721 and Bel-7402)	Agonists and antagonist treatment	Inhibition the expression of TNFa, leptin and PDK1; promoting aerobic glycolysis	[24]
Hepatocellular carcinoma cell lines (HepG2)	PPAR γ (phosphorylation mutant) and overexpression	Targeting PFKFB4 and promoteing glycolysis and cell proliferation	[30]
Human HCC cell line (HUH7, HEK293T)	SiRNA inactivation	Stimulation PPAR γ expression and promoting tumorigenesis	[72]
Indigenous oral carcinoma cell line (OC3), human prostate cancer (PC3)	PPAR γ overexpression	Inhibition P21 expression and promoting cell proliferation	[73]

sphatases4, PFKFB4), 促进糖酵解水平上升, 最终促进人肝癌细胞的增殖^[30]。

PPAR γ 可以促进血管生成。在前列腺癌中, PPAR γ 可以上调VEGF的表达, 促进血管生成进而促进前列腺癌的发生^[38]。PPAR γ 可以上调VEGF和VEGFR表达来促进结直肠癌的发生发展^[57]。

PPAR γ 可以促进细胞增殖和浸润。在肝癌细胞中, PPAR γ 表达的增加, 会促进肝癌细胞的增殖^[72]。在人卵巢上皮癌细胞以及人骨肉瘤细胞U2OS中, PPAR γ -SETD8通路抑制P21的表达, 从而促进细胞增殖^[73]。在乳腺癌中, PPAR γ 表达的增加, 导致上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的增加, 最终促进癌细胞的浸润能力^[74]。

5 结语和展望

本文总结了PPAR γ 的抗肿瘤和促肿瘤的双重作用, 有利于为肿瘤治疗提供新的思路与靶点。我们发现, 在大部分的肿瘤中PPAR γ 起着抑制肿瘤的作用, 但在结直肠癌和肝癌等癌细胞中PPAR γ 扮演着肿瘤促进因子和肿瘤抑制因子的双重角色。这可能是由于同一癌症中不同个体的遗传背景不同所致, 如结直肠癌中存在多种疾病亚型, 各个亚型的分子信号网络不同, PPAR γ 在各个亚型的表达也不尽相同, 所以对于不同个体需要进行个性化分析。例如, PPAR γ 对VEGF的调控, 既可以通过上调VEGF促进肿瘤的发生^[38,57], 也可以通过下调VEGF抑制肿瘤的生长^[57]。研究发现, PPAR γ 可以通过代谢调控, 满足癌细胞的能量需求^[24,69,72], 但在有些细胞背景下会导致ROS水平上升, 反而对肿瘤具有抑制作用^[32,53]。PPAR γ 可以通过对P53、P21的调控, 加速细胞衰老^[37,75], 在某些情况下又可以抑制P21的表达, 抑制衰老、促进增殖^[73]。因此, 对于PPAR γ 在肿瘤扮演角色的判定, 要依具体的“舞台”: 即不同的细胞背景而定。或许PPAR γ 没有特定的肿瘤抑制或者促进的作用, 只是在受到上游信号通路的调控后发挥其具体的功能。换言之, PPAR γ 可能只是肿瘤发生发展的适应者, 在面对具体的代谢重组、氧化应激、复制压力等细胞应激的情况下, PPAR γ 作出具体的调控反应, 以便细胞缓解应激压力和高效地获得能量来源。同理我们也可以以此为契机, 将PPAR γ 作为肿瘤治疗的靶点, 分析不同肿瘤背景下, PPAR γ 的具体调控机制和发挥的生物学功能, 采用个性化的、精确的治疗方案

才能达到有效治疗肿瘤的目的。

参考文献 (References)

- [1] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-74.
- [2] LEFTEROVA M I, HAAKONSSON A K, LAZAR M A, et al. PPARgamma and the global map of adipogenesis and beyond [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(6): 293-302.
- [3] POLVANI S, TAROCCHI M, TEMPESTI S, et al. Peroxisome proliferator activated receptors at the crossroad of obesity, diabetes, and pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2441-59.
- [4] JANANI C, RANJITHA KUMARI B D. PPAR gamma gene-a review [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(1): 46-50.
- [5] CAPACCIO D, CICCOCICOLA A, SABATINO L, et al. A novel germline mutation in peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene associated with large intestine polyp formation and dyslipidemia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(6): 572-81.
- [6] ROGENHOFER S, ELLINGER J, KAHL P, et al. Enhanced expression of peroxisome proliferate-activated receptor gamma (PPAR-gamma) in advanced prostate cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(8): 3479-83.
- [7] ISSEMANN I, GREEN S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, 347(6294): 645-50.
- [8] RICOTE M, GLASS C K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(8): 926-35.
- [9] SHARMA A K, BHARTI S, GOYAL S, et al. Upregulation of PPARgamma by Aegle marmelos ameliorates insulin resistance and beta-cell dysfunction in high fat diet fed-streptozotocin induced type 2 diabetic rats [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(10): 1457-65.
- [10] POULSEN L, SIERSBAEK M, MANDRUP S. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(6): 631-9.
- [11] MANDARD S, PATSOURIS D. Nuclear control of the inflammatory response in mammals by peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *PPAR Res*, 2013, 2013: 613864.
- [12] KATO S, YOKOYAMA A, FUJIKI R. Nuclear receptor coregulators merge transcriptional coregulation with epigenetic regulation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(5): 272-81.
- [13] BRUNMEIR R, XU F. Functional regulation of PPARs through post-translational modifications [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1738.
- [14] LEE J E, GE K. Transcriptional and epigenetic regulation of PPARgamma expression during adipogenesis [J]. *Cell Biosci*, 2014, 4: 29.
- [15] MATSUMOTO M, KONDO K, SHIRAKI T, et al. Genomewide approaches for BACH1 target genes in mouse embryonic fibroblasts showed BACH1-Pparg pathway in adipogenesis [J]. *Genes Cells*, 2016, 21(6): 553-67.
- [16] CHO H Y, GLADWELL W, WANG X, et al. Nrf2-regulated PPAR γ expression is critical to protection against acute lung injury in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 170-82.

- [17] LIN L, LIN H, WANG L, et al. miR-130a regulates macrophage polarization and is associated with non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 3088-96.
- [18] TIAN J, HU L, LI X, et al. MicroRNA-130b promotes lung cancer progression via PPAR γ /VEGF-A/BCL-2-mediated suppression of apoptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 105.
- [19] PAPI A, STORCI G, GUARNIERI T, et al. Peroxisome proliferator activated receptor- α /hypoxia inducible factor-1 α interplay sustains carbonic anhydrase IX and apolipoprotein E expression in breast cancer stem cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54968.
- [20] WU Q, SUN S, LI Z, et al. Tumour-originated exosomal miR-155 triggers cancer-associated cachexia to promote tumour progression [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 155.
- [21] ZHAO D, MA Y, LI X, et al. microRNA-211 promotes invasion and migration of colorectal cancer cells by targeting FABP4 via PPAR γ [J]. *J Cell Physiol*, 2019, doi: 10.1002/jcp.28190.
- [22] FAN L, LI H, WANG W. Long non-coding RNA PRRT3-AS1 silencing inhibits prostate cancer cell proliferation and promotes apoptosis and autophagy [J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(5): 793-808.
- [23] LIU Z, WANG Y, DOU C, et al. MicroRNA-1468 promotes tumor progression by activating PPAR- γ -mediated AKT signaling in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 49.
- [24] LI X, ZHAO Q, QI J, et al. lncRNA Ftx promotes aerobic glycolysis and tumor progression through the PPAR γ pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 551-66.
- [25] MOTAWI T K, SHAKER O G, ISMAIL M F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in obesity and colorectal cancer: the role of epigenetics [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10714.
- [26] SABATINO L, FUCCI A, PANCIONE M, et al. UHRF1 coordinates peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) epigenetic silencing and mediates colorectal cancer progression [J]. *Oncogene*, 2012, 31(49): 5061-72.
- [27] CHIU C F, CHIN H K, HUANG W J, et al. Induction of apoptosis and autophagy in breast cancer cells by a novel HDAC8 inhibitor [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 824.
- [28] WADOSKY K M, WILLIS M S. The story so far: post-translational regulation of peroxisome proliferator-activated receptors by ubiquitination and SUMOylation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(3): H515-26.
- [29] KHANDEKAR M J, BANKS A S, LAZNIK-BOGOSLAVSKI D, et al. Noncanonical agonist PPAR γ ligands modulate the response to DNA damage and sensitize cancer cells to cytotoxic chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(3): 561-6.
- [30] SHU Y, LU Y, PANG X, et al. Phosphorylation of PPAR γ at Ser84 promotes glycolysis and cell proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting PFKFB4 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76984-94.
- [31] HARMON G S, LAM M T, GLASS C K. PPARs and lipid ligands in inflammation and metabolism [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 6321-40.
- [32] PHAN A N H, VO V T A, HUA T N M, et al. PPAR γ sumoylation-mediated lipid accumulation in lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82491-505.
- [33] POLVANI S, TAROCCHI M, GALLI A. PPAR γ and oxidative stress: Con(beta) catenating NRF2 and FOXO [J]. *PPAR Res*, 2012, 2012: 641087.
- [34] SHAVVA V S, BOGOMOLOVA A M, EFREMOV A M, et al. Insulin downregulates C3 gene expression in human HepG2 cells through activation of PPAR γ [J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(3): 204-15.
- [35] LU D, CARSON D A. Repression of beta-catenin signaling by PPAR gamma ligands [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 636(1/2/3): 198-202.
- [36] IM C N. Targeting glioblastoma stem cells (GSCs) with peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) ligands [J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(3): 173-7.
- [37] JIN H, LIAN N, ZHANG F, et al. Activation of PPAR γ /P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2189.
- [38] FOROOTAN F S, FOROOTAN S S, GOU X, et al. Fatty acid activated PPAR γ promotes tumorigenicity of prostate cancer cells by up regulating VEGF via PPAR responsive elements of the promoter [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9322-39.
- [39] SCHARPING N E, MENK A V, MORECI R S, et al. The tumor microenvironment represses T cell mitochondrial biogenesis to drive intratumoral T cell metabolic insufficiency and dysfunction [J]. *Immunity*, 2016, 45(2): 374-88.
- [40] MONSALVE F A, PYRASANI R D, DELGADO-LOPEZ F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 549627.
- [41] FORMAN B M, TONTONOS P, CHEN J, et al. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma [J]. *Cell*, 1995, 83(5): 803-12.
- [42] NAGY L, TONTONOS P, ALVAREZ J G, et al. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ [J]. *Cell*, 1998, 93(2): 229-40.
- [43] GRYGIEL-GORNIK B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications-a review [J]. *Nutr J*, 2014, 13: 17.
- [44] MIRZA A Z, ALTHAGAFI I I, SHAMSHAD H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: physiological importance and clinical implications [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 502-13.
- [45] POLVANI S, TAROCCHI M, TEMPESTI S, et al. Nuclear receptors and pathogenesis of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12062-81.
- [46] SHU L, HUANG R, WU S, et al. PPAR γ and its ligands: potential antitumor agents in the digestive system [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(3): 274-81.
- [47] WU K, YANG Y, LIU D, et al. Activation of PPAR γ suppresses proliferation and induces apoptosis of esophageal cancer cells by inhibiting TLR4-dependent MAPK pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44572-82.
- [48] YUN S H, HAN S H, PARK J I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and PGC-1 α in cancer: dual actions as tumor promoter and suppressor [J]. *PPAR Res*, 2018, 2018: 6727421.
- [49] ZHANG W, SHAO W, DONG Z, et al. Cloxiquine, a traditional antituberculosis agent, suppresses the growth and metastasis

- of melanoma cells through activation of PPARgamma [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 404.
- [50] CHENG Y, JIA B, WANG Y, et al. miR-133b acts as a tumor suppressor and negatively regulates ATP citrate lyase via PPARgamma in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3220-6.
- [51] ANGELA M, ENDO Y, ASOU H K, et al. Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPARgamma directs early activation of T cells [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13683.
- [52] CAO R, WANG G, QIAN K, et al. TM4SF1 regulates apoptosis, cell cycle and ROS metabolism via the PPARgamma-SIRT1 feedback loop in human bladder cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 414: 278-93.
- [53] SRIVASTAVA N, KOLLIPARA R K, SINGH D K, et al. Inhibition of cancer cell proliferation by PPARgamma is mediated by a metabolic switch that increases reactive oxygen species levels [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4): 650-61.
- [54] NAVA-VILLALBA M, NUNEZ-ANITA R E, BONTEMPO A, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for antitumoral effects of 6-iodolactone [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 168.
- [55] BO Q F, SUN X M, LIU J, et al. Antitumor action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4): 1979-84.
- [56] TRINDADE-DA-SILVA C A, REIS C F, VECCHI L, et al. 15-Deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J2 induces apoptosis and upregulates SOCS3 in human thyroid cancer cells [J]. *PPAR Res*, 2016, 2016: 4106297.
- [57] PARK J I, KWAK J Y. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in colorectal cancer [J]. *PPAR Res*, 2012, 2012: 876418.
- [58] MOON H S, GUO D D, LEE H G, et al. Alpha-eleostearic acid suppresses proliferation of MCF-7 breast cancer cells via activation of PPARgamma and inhibition of ERK 1/2 [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(2): 396-402.
- [59] HOU Y, MOREAU F, CHADEE K. PPARgamma is an E3 ligase that induces the degradation of NFkappaB/p65 [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1300.
- [60] HOU Y, GAO J, XU H, et al. PPARgamma E3 ubiquitin ligase regulates MUC1-C oncoprotein stability [J]. *Oncogene*, 2014, 33(49): 5619-25.
- [61] PSEFTOGAS A, GONIDAS C, MOSIALOS G. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in mammary epithelial cells upregulates the expression of tumor suppressor CylD to mediate growth inhibition and anti-inflammatory effects [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 82: 49-56.
- [62] SUN C, ZHANG G, LUAN S, et al. Evodiamine inhibits the proliferation of leukemia cell line K562 by regulating peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPARgamma) pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2016, 36(4): 422-8.
- [63] GUO F, REN X, DONG Y, et al. Constitutive expression of PPARgamma inhibits proliferation and migration of gastric cancer cells and down-regulates Wnt/beta-Catenin signaling pathway downstream target genes TERT and ENAH [J]. *Gene*, 2016, 584(1): 31-7.
- [64] ROVITO D, GIONFRIDDO G, BARONE I, et al. Ligand-activated PPARgamma downregulates CXCR4 gene expression through a novel identified PPAR response element and inhibits breast cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65109-24.
- [65] PESTEREVA E, KANAKASABAI S, BRIGHT J J. PPARgamma agonists regulate the expression of stemness and differentiation genes in brain tumour stem cells [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(10): 1702-12.
- [66] FERRARI S M, MATERAZZI G, BALDINI E, et al. Antineoplastic effects of PPARgamma agonists, with a special focus on thyroid cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(7): 636-49.
- [67] WANG X, SUN Y, WONG J, et al. PPARgamma maintains ERBB2-positive breast cancer stem cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(49): 5512-21.
- [68] TEW B Y, HONG T B, OTTO-DUESSEL M, et al. Vitamin K epoxide reductase regulation of androgen receptor activity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13818-31.
- [69] AHMAD I, MUI E, GALBRAITH L, et al. Sleeping beauty screen reveals Pparg activation in metastatic prostate cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(29): 8290-5.
- [70] FOROOTAN F S, FOROOTAN S S, MALKI M I, et al. The expression of C-FABP and PPARgamma and their prognostic significance in prostate cancer [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(1): 265-75.
- [71] SHIOTA M, FUJIMOTO N, KASHIWAGI E, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in prostate cancer [J]. *Asian J Androl*, 2018, 20(3): 238-43.
- [72] PATITUCCI C, COUCHY G, BAGATTIN A, et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha suppresses steatosis-associated liver cancer by inhibiting PPARgamma transcription [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5): 1873-88.
- [73] SHIH C T, CHANG Y F, CHEN Y T, et al. The PPARgamma-SETD8 axis constitutes an epigenetic, p53-independent checkpoint on p21-mediated cellular senescence [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(4): 797-813.
- [74] KESANAKURTI D, MADDIRELA D, BANASAVADI-SIDDEGOWDA Y K, et al. A novel interaction of PAK4 with PPARgamma to regulate Nox1 and radiation-induced epithelial-to-mesenchymal transition in glioma [J]. *Oncogene*, 2017, 36(37): 5309-20.
- [75] CHEN J R, LAZARENKO O P, BLACKBURN M L, et al. Soy protein isolate inhibits high-fat diet-induced senescence pathways in osteoblasts to maintain bone acquisition in male rats [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(2): 475-87.