

# ACTIVATEURS PPARS ET RÉGULATION DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE, DE L'INFLAMMATION VASCULAIRE ET DE L'ATHÉROSCLÉROSE

par

V. BOCHER\*, G. CHINETTI\*, J.-C. FRUCHART\* ET B. STAELS1

Les PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires qui se définissent comme des facteurs de transcription activés par un ligand. Identifiés en 1990 dans la réponse aux proliférateurs de peroxysomes, leurs rôles dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, dans l'homéostasie du glucose ainsi que dans la différenciation cellulaire ont d'abord été mis en évidence. Plus récemment, ils ont également été mis en cause dans le développement de cancers et dans le contrôle de la réponse inflammatoire et des troubles qui y sont associés. De nouvelles données suggèrent l'implication des PPARs dans le métabolisme des médiateurs lipidiques de l'inflammation ainsi que dans la régulation de la transcription des gènes de la réponse inflammatoire.

## MECANISMES D'ACTION MOLECULAIRE DES PPARS

Trois types de PPARs, dénommés  $\alpha$ ,  $\delta$  (également appelé  $\beta$  ou NUC-1) et  $\gamma$  ont été décrits. Ils sont codés par des gènes distincts et caractérisés par des distributions tissulaires différentes. Après hétérodimérisation avec le *Retinoid X Receptor* (RXR), les PPARs reconnaissent des séquences spécifiques, les *PPAR response elements* (PPRE) situés dans les régions promotrices des gènes cibles (fig.1). Les PPARs peuvent aussi réprimer la transcription en interférant négativement avec les voies de signalisation NF- $\kappa$ B, STAT et AP-1, vraisemblablement par interaction protéine-protéine et rétention de cofacteur, sans liaison directe à l'ADN (fig.2). Cette trans-répression constitue probablement le mécanisme de base des propriétés anti-inflammatoires des PPARs [1].

FIG.1.—PPARs: Ligands et activation de la transcription.

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

FIG.2.—Mécanismes de répression transcriptionnelle par les PPARs.

Les PPARs répriment la transcription de certains gènes en interférant négativement avec les voies de signalisation NF- $\kappa$ B, AP-1 (Fos/Jun) et STAT.

TRE: TPA-response element.

ISGF-RE: interferon stimulated gene factor response element.

## DISTRIBUTION TISSULAIRE ET REGULATION DES PPARS

### Distribution tissulaire des PPARs

Alors que PPAR $\alpha$  est exprimé principalement dans les tissus où le catabolisme des acides gras est important, tels que le foie, les reins, le cœur et les muscles, PPAR $\gamma$  est exprimé de façon préférentielle dans le tissu adipeux. Il est par ailleurs détecté dans les glandes mammaires et de nombreux autres tissus [1]. PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  sont également exprimés dans les cellules de la paroi vasculaire: ils ont été mis en évidence dans les cellules endothéliales [2], dans les cellules musculaires lisses [3] ainsi que dans les monocytes/ macrophages [4]. De plus, ils ont été retrouvés dans la région sous-endothéliale et dans le noyau lipidique des lésions athérosclérotiques où ils colocalisent avec des marqueurs spécifiques des macrophages, des cellules musculaires lisses et des cellules spumeuses [5]. Enfin, l'expression tissulaire de PPAR $\delta$  est ubiquitaire. En effet ce récepteur est exprimé dans le cœur, le tissu adipeux, le cerveau, l'intestin, les muscles, la rate, les poumons et les glandes surrénales [1].

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

Bien que l'expression des PPARs soit régulée par un grand nombre de facteurs, il a récemment été démontré que diverses cytokines inflammatoires, dont le TNF $\alpha$ , l'interleukine (IL)-1  $\alpha$  et  $\beta$  et l'IL-6, réduisent l'expression de PPAR $\gamma$  dans des adipocytes de rat. Cet effet est inversé après traitement par différentes glitazones [6]. En outre, dans les macrophages humains, les médiateurs de l'inflammation dérivés des oxLDL (9- et 13-HODE) augmentent la transcription de PPAR $\gamma$  [7].

## LIGANDS SYNTHETIQUES ET NATURELS DES PPARS

Les PPARs sont activés par des composés pharmacologiques, ainsi que par certains acides gras et dérivés d'acides gras. PPAR $\alpha$  est activé par des eicosanoïdes naturels dérivés de l'acide arachidonique par l'intermédiaire de la lipoxigénase tels que l'acide 8-S-hydroxyeicosatétraénoïque (8S-HETE) [8] et le leucotriène B4 (LTB4) [9]. Par ailleurs, les fibrates, des médicaments du traitement de l'hypertriglycéridémie et de l'hyperlipidémie combinée, sont des ligands synthétiques de PPAR $\alpha$  [8]. PPAR $\gamma$  est activé par divers métabolites de l'acide arachidonique provenant des voies de la cycloxygénase et de la lipoxigénase, tels que la PG-J2 et le 15-HETE [7, 8]. PPAR $\gamma$  a également pour ligands naturels des dérivés d'acides gras provenant de LDL oxydées tels que le 9-HODE et le 13-HODE [7] (voir fig.1). Enfin, les glitazones, des antidiabétiques oraux, sont des ligands synthétiques dotés d'une haute affinité pour PPAR $\gamma$  [8]. En dehors des fibrates et des glitazones, d'autres principes actifs pourraient être des agonistes des PPARs. Lehmann et al. ont montré que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'indométacine ou l'ibuprofène, activent PPAR $\gamma$  [8]. Certains AINS pourraient également être des ligands pour PPAR $\alpha$ .

## ROLE DES PPARS DANS LE METABOLISME DES MEDIEURS LIPIDIQUES DE L'INFLAMMATION

Le rôle de PPAR $\alpha$  dans le métabolisme des HDL a été démontré chez des souris déficientes en PPAR $\alpha$  [10]. De plus, les PPARs régulent de façon tissu-spécifique (par l'intermédiaire de PPAR $\alpha$  dans le foie et de PPAR $\gamma$  dans le tissu adipeux) l'expression de gènes impliqués dans la lipolyse tels que la LPL [1], et le transport des acides gras, tels que la *fatty acid transport protein* (FATP) [10], la *fatty acid translocase* (FAT/CD36) [11] ou l'acyl-CoA synthétase [10]. En outre, PPAR $\alpha$  régule l'oxydation des acides gras dans le foie, et de nombreux gènes impliqués dans les voies de la  $\beta$  et  $\omega$ -oxydation possèdent un PPRE dans leur région promotrice. De cette façon, PPAR $\alpha$  pourrait augmenter la dégradation des médiateurs de l'inflammation dérivés des lipides [1]. En effet, l'inflammation provoquée par l'acide arachidonique ou son dérivé LTB4 est prolongée chez la souris déficiente en PPAR $\alpha$ . La fixation du LTB4 au PPAR $\alpha$  entraîne l'activation de la transcription d'enzymes impliquées dans les  $\beta$  et  $\omega$ -oxydations hépatiques. Par un tel méca-

nisme de rétrocontrôle, le LTB<sub>4</sub> ou d'autres dérivés d'acides gras peuvent induire leur propre catabolisme par activation de PPAR $\alpha$ , limitant ainsi leur action inflammatoire [9].

## PPARS ET CONTROLE DE L'INFLAMMATION

Outre leur rôle crucial dans la  $\beta$ -oxydation, les PPARs exercent également une action anti-inflammatoire directe [12]. Ce rôle potentiel des PPARs dans l'inflammation a d'abord été suggéré par l'observation d'un antagonisme entre PPAR $\gamma$  et la cytokine pro-inflammatoire TNF $\alpha$ . Cette dernière inhibe l'adipogenèse par la régulation négative de facteurs adipogènes tels que C/EBP $\alpha$  et PPAR $\gamma$  [13]. Des études chez le rat obèse ont aussi montré que les ligands naturels et synthétiques de PPAR $\gamma$  réduisent l'expression de TNF $\alpha$  dans le tissu adipeux blanc mésentérique et rétro-péritonéal [14]. L'ensemble de ces données indique que les PPARs exercent un effet anti-inflammatoire dans le tissu adipeux.

### PPARS et monocytes/macrophages

PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  sont tous deux exprimés dans les macrophages humains différenciés [4]. Bien que le rôle de PPAR $\gamma$  dans l'initiation de la différenciation des monocytes en macrophages ait été suggéré, il est peu probable qu'il soit impliqué dans les premières étapes du processus, puisqu'il n'a pas été retrouvé dans les monocytes humains fraîchement isolés [4]. Toutefois, les PPARs régulent la physiologie des monocytes/macrophages ainsi que leur réponse aux stimuli inflammatoires au sein de la paroi artérielle. D'après Ricote et al. [15], l'expression de PPAR $\gamma$  est notablement augmentée dans les macrophages activés de souris et les ligands naturels et synthétiques de PPAR $\gamma$  inhibent l'induction de la transcription des gènes de la *nitric oxide synthase inductible* (iNOS), de la gélatinase B (MMP- 9) et du *scavenger receptor A* en interférant avec les facteurs de transcription AP- 1, NF- $\kappa$ B et STAT1 [15]. Certaines études ont suggéré que l'incubation de monocytes humains avec des ligands naturels et synthétiques de PPAR $\gamma$  inhiberait la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ou IL-6 [16]. Cependant, Thieringer et al. ont montré plus récemment que les ligands synthétiques de PPAR $\gamma$  n'ont pas d'influence sur la production de ces cytokines [17]. D'après Rossi et al., l'effet inhibiteur de la PG-J2 s'exerce probablement par inhibition de l'I $\kappa$ B kinase  $\beta$  et non par PPAR $\gamma$  [18].

### PPARS et paroi vasculaire

L'athérosclérose est un processus à long terme qui implique le recrutement et l'activation de différents types cellulaires, en particulier les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, et les lymphocytes T de l'intima, entraînant ainsi une réponse inflammatoire locale [19]. Des études cliniques ont montré que les fibrates ralentissent la progression de la lésion athérosclérotique chez l'homme et chez l'animal, suggérant l'implication des PPARs dans l'athérosclérose. De plus, la troglitazone inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses et diminue l'épaisseur de l'intima et de la média dans les carotides humaines [1]. Enfin, des études récentes ont montré que les PPARs sont exprimés, au sein de la lésion athérosclérotique, dans les macrophages, les cellules musculaires lisses et les cellules spumeuses [5].

Dans la paroi vasculaire, les PPARs interfèrent avec le chimiotactisme et l'adhésion cellulaire des monocytes, des lymphocytes T et des éosinophiles. Dans les cellules endothéliales humaines, les glitazones inhibent la transcription de MCP- 1, une protéine qui joue un rôle clé dans l'initiation du processus inflammatoire lors de l'athérogenèse [20] (fig.3). En outre, les agonistes de PPAR $\alpha$  inhibent l'expression de VCAM-1, une molécule d'adhésion qui intervient dans le recrutement des leucocytes au sein de la lésion athérosclérotique [21] (fig.3). Dans les cellules endothéliales, les ligands de PPAR $\alpha$  et  $\gamma$  répriment l'expression de l'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur capable d'induire la prolifération des cellules musculaires lisses [2]. Les PPARs pourraient aussi être impliqués dans la formation des cellules spumeuses (fig.3). En effet, les 9- et 13-HODE dérivés des oxLDL induiraient l'expression du récepteur des oxLDL (CD36/FAT) par l'intermédiaire de PPAR $\gamma$ , entraînant ainsi un rétrocontrôle positif de l'activation des monocytes/macrophages et de la formation des cellules spumeuses [11]. D'autre part, dans les macrophages humains, les ligands des PPARs induisent l'expression du *scavenger receptor* CLA-1/SR-BI impliqué dans l'efflux du cholestérol et son transport vers le foie pour y être dégradé [5]. Ces ligands réduisent également la sécrétion et l'activité de MMP-9, une enzyme impliquée dans l'instabilité des plaques d'athérome [15] (fig.3). Par ailleurs, dans les cellules musculaires lisses d'aorte humaine, les fibrates inhibent la sécrétion d'IL-6 et de 6-keto-PG-F1 $\alpha$  par interférence négative avec NF- $\kappa$ B et inhibition de la COX-2 inductible [3]. Enfin, il a été montré que les fibrates exercent une action anti-inflammatoire dans la paroi vasculaire par l'intermédiaire de PPAR $\alpha$  [22]. Si ces données sont en faveur d'une

action anti-inflammatoire de PPAR $\alpha$ , les contributions respectives de PPAR $\gamma$  contre l'inflammation et dans la formation des cellules spumeuses restent à préciser.

FIG.3.

—  
PPA  
Rs et  
macr  
opha  
ges  
dans  
le  
dével  
oppe  
ment  
de la  
lésio  
n  
athér  
osclé  
rotiq  
ue.  
L'act  
ivati  
on  
des  
PPA  
Rs  
régul  
e  
l'exp  
ressi  
on de  
gène  
s  
impli  
qués  
dans  
l'adh  
ésion  
des  
mon  
ocyte  
s,  
l'acc  
umul  
ation  
des  
lipid  
es  
(CD3  
6,  
SR-  
A),  
l'apo  
ntose

### PPARs, facteurs hémostatiques et protéines de phase aiguë

Un déséquilibre des facteurs pro- et anti-thrombotiques peut entraîner des troubles coronaires aigus. Ainsi l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) possède des propriétés antifibrinolytiques et prothrombotiques. Différentes études suggèrent une régulation de PAI-1 par les ligands des PPARs, mais leur rôle reste controversé [23-25].

D'autre part, des études cliniques ont montré que le fénofibrate diminue les concentrations plasmatiques d'IL-6, de fibrinogène et de *C-reactive protein* (CRP) chez des patients présentant une hyperlipidémie modérée [3]. En outre, chez des sujets atteints d'hyperlipoprotéïnémie de type IIb, les fibrates réduisent les concentrations plasmatiques de TNF $\alpha$  et

d'interféron  $\gamma$  [26]. Ainsi, ces données sont en faveur d'une activité anti-inflammatoire des agonistes de PPAR $\alpha$  chez l'homme.

### PPARs et maladies inflammatoires du tube digestif

Contrairement à ce qui a été décrit dans les cellules musculaires lisses, les dérivés d'acides gras et les AINS, ainsi que le ligand synthétique de PPAR $\alpha$  Wy 14643 induisent la transcription de COX-2 dans les cellules épithéliales de glande mammaire et de côlon [27]. Ces différences peuvent être dues aux modèles cellulaires ou bien à la mise en jeu de mécanismes différents. Ainsi, les agonistes des PPARs pourraient inhiber l'expression de COX-2 par interférence négative avec la voie NF- $\kappa$ B [3] et l'induire par un mécanisme PPRE-dépendant [27]. Le choix de la réponse prédominante pourrait dépendre du tissu ou des différences de cinétique. La régulation de COX-2 par les agonistes de PPAR $\gamma$  a également été étudiée dans des modèles de cancer du côlon [28]. L'activation de PPAR $\gamma$  ne modifie l'expression de COX-2 ni dans des adénomes de souris in vivo ni dans des lignées cellulaires humaines de carcinomes du côlon. Ainsi, les ligands de PPAR $\gamma$  pourraient altérer la fonction des cellules épithéliales du côlon d'une manière COX-2 indépendante, alors que les agonistes de PPAR $\alpha$  induiraient la transcription de COX-2 dans les cellules épithéliales. Chez des patients atteints de maladie de Crohn présentant une hypertrophie du tissu adipeux mésentérique, les niveaux d'expression de PPAR $\gamma$  et de TNF $\alpha$  dans les adipocytes sont élevés, cette surexpression pouvant être responsable de l'hypertrophie observée chez les patients et de la réaction inflammatoire locale [29]. Toutefois, il a été montré que les agonistes de PPAR $\gamma$  inhibent la réponse inflammatoire épithéliale dans un modèle animal de colite [30]. Dans des lignées cellulaires de cancer du côlon, la PG-J2 et la rosiglitazone inhiberaient l'expression d'IL-8 induite par l'IL-1 $\beta$ , probablement en empêchant l'activation de la voie NF- $\kappa$ B. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution à la lumière de nouvelles données indiquant que les effets de la PG-J2 seraient indépendants de PPAR $\gamma$  [17]. Enfin, d'après He et al., l'expression de PPAR $\delta$  est augmentée dans les cancers colorectaux humains et un AINS, le sulindac, pourrait inhiber la tumorigénèse dans des cellules humaines de cancer colorectal par inhibition de PPAR $\delta$  [31].

### CONCLUSION

De nombreux travaux ont permis de faire évoluer rapidement notre compréhension des fonctions physiologiques des PPARs. D'abord reconnus pour leur rôle clé dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, ils ont plus récemment été impliqués dans le métabolisme des médiateurs lipidiques de l'inflammation et dans les maladies à composante inflammatoire telles que l'athérosclérose ou les maladies inflammatoires du tube digestif. Ces observations suggèrent que des composés pharmacologiques ou nutritionnels pourraient moduler l'activation des cellules immunitaires par l'intermédiaire des PPARs.

*Remerciements:* Ce travail a bénéficié du soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale (GC), de l'ARCOL et de la Communauté Européenne (QLRT-1999-01007).

### BIBLIOGRAPHIE

1. PINEDA TORRA I, GERVOIS P, STAELS B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol*, 1999, 10: 151-159.
2. DELERIVE P, MARTIN-NIZARD F, CHINETTI G et al. PPAR activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the AP-1 signaling pathway. *Circ Res*, 1999, 85: 394-402.
3. STAELS B, KOENIG W, HABIB A et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR $\alpha$  but not by PPAR $\gamma$  activators. *Nature (London)*, 1998, 393: 790-793.
4. CHINETTI G, GRIGLIO S, ANTONUCCI M et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, 273: 25573-25580.
5. CHINETTI G, GBAGUIDI GF, GRIGLIO S et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation*, 2000, 101: 2411-2417.
6. TANAKA T, ITOH H, DOI K et al. Down regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones. *Diabetologia*, 1999, 42: 702-710.
7. NAGY L, TONTONOV P, ALVAREZ JGA et al. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR $\gamma$ . *Cell*, 1998, 93: 229-240.
8. WILLSON MT, WAHLI W. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Curr Opin Chem Biol*, 1997, 1: 235-241.

9. DEVCHAND PR, KELLER H, PETERS JM et al. The PPAR $\alpha$ -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature (London)*, 1996, 384: 39-43.
10. FRUCHART JC, DURIEZ P, STAELS B. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1999, 10: 245-257.
11. TONTONOV P, NAGY L, ALVAREZ J et al. PPAR $\gamma$  promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998, 93: 241-252.
12. ZHANG B, BERGER J, HU E et al. Negative regulation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  gene expression contributes to the antiadipogenic effects of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . *Mol Endocrinol*, 1996, 10: 1457-1466.
13. BEIER K, VOLKL A, FAHIMI H. TNF- $\alpha$  downregulates the peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$  and the mRNAs encoding peroxisomal proteins in rat liver. *FEBS Lett*, 1997, 412: 385-387.
14. OKUNO A, TAMEMOTO H, TOBE K et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*, 1998, 101: 1354-1361.
15. RICOTE M, LI AC, WILLSSON TM et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. *Nature (London)*, 1998, 391: 79-82.
16. JIANG C, TING AT, SEED B. PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature (London)*, 1998, 391: 82-86.
17. THIERINGER R, FENYK-MELODY JE, LE GRAND CB et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma does not inhibit IL-6 or TNF- $\alpha$  responses of macrophages to lipopolysaccharide In vitro or In vivo. *J Immunol*, 2000, 164: 1046-1054.
18. ROSSI A, KAPAHI P, NATOLI G et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I $\kappa$ B kinase. *Nature (London)*, 2000, 403: 103-108.
19. ROSS R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340: 115-126.
20. MURAO K, IMACHI H, MOMOI A et al. Thiazolidinediones inhibit the production of monocyte chemoattractant protein-1 in cytokine-treated human vascular endothelial cells. *FEBS Lett*, 1999, 454: 27-30.
21. MARX N, SUKHOVA G, COLLINS T et al. PPAR $\alpha$  activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*, 1999, 99: 3125-3131.
22. DELERIVE P, DE BOSSCHER K, BESNARD S et al. PPAR $\alpha$  negatively regulates the vascular wall inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. *J Biol Chem*, 1999, 274: 32048-32054.
23. MARX N, BOURCIER T, SUKHOVA G et al. PPAR $\gamma$  activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-I expression. *Arterioscler Throm Vasc Biol*, 1999, 19: 5465-5551.
24. KATO K, SATOH H, ENDO Y et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: a possible role for PPAR $\gamma$  in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 258: 431-435.
25. NILSSON L, TAKEMURA T, ERIKSSON P, HAMSTEN A. Effects of fibrate compounds on expression of plasminogen activator inhibitor-1 by cultured endothelial cells. *Arterioscler Throm Vasc Biol*, 1999, 19: 1577-1581.
26. MADEJ A, OKOPIEN B, KOWALSKI J et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, 36: 345-349.
27. MEADE EA, MCINTYRE TM, ZIMMERMAN GA, PRESCOTT SM. Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J Biol Chem*, 1999, 274: 8328-8334.
28. LEFEBVRE AM, CHEN I, DESREUMAUX P et al. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APC<sup>Min</sup>/+ mice. *Nature Med*, 1998, 4: 1053-1057.
29. DESREUMAUX P, ERNST O, GEBUES K et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999, 117: 73-81.
30. SU GC, WEN X, BAILEY ST et al. A novel therapy for colitis utilizing PPAR- $\gamma$  ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest*, 1999, 104: 383-389.
31. HE TC, CHAN TA, VOGELSTEIN B, KINZLER KW. PPAR $\delta$  is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell*, 1999, 99: 335-345.