



R. De Magistris, A. Fittipaldi,
P. Reale, A. della Peruta, F. D'Addio,
M. Nardella, F. Caruso, M. Letizia

ALIMENTAZIONE E MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE

NUTRITION AND CHRONIC-DEGENERATIVE DISEASES

Riassunto

gli AA, in relazione al ruolo svolto dai perossisomi e relativi recettori ed i PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*) nei meccanismi biochimici del ciclo cellulare e dell'interferenza della mucosa gastrica sul metabolismo della vitamina B₁₂, hanno eseguito in 50 pazienti affetti da neoplasia, il dosaggio dei principali fattori che intervengono nella catena dei folati. I risultati hanno evidenziato livelli ridotti di vit. A, vit. B₁₂ ed ac. folico ed un costante aumento dell'omocisteina. Quest'ultimo dato può essere ritenuto un *marker* importante di deficit funzionale della mucosa gastrica, predittivo di alterazioni della stessa. Sulla base dei dati ottenuti è di fondamentale importanza valutare la funzione dello stomaco nella patogenesi neoplastica e, a tal scopo, somministrare gli organoterapici specifici quali presidi volti ad ottenere la ripresa funzionale della mucosa gastrica, in virtù di un meccanismo d'azione che, solo recentemente, sembra chiarito (reazione immunologica di soccorso).

Parole chiave

PPAR, GENE, CICLO CELLULARE, LIPIDI, VITAMINA A, ORGANOTERAPIA, FATTORI DI CRESCITA

Summary: A clinical research was conducted in 50 patients affected by gastric disorders of neoplastic origin, with the aim to investigate the eventual interaction existing in this pathology between the different isotypes of Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs), playing an important role on the nuclear control of metabolism and the impairment of vitamin B₁₂-folates system.

The existence of such a critical interference in tumors pathogenesis could be referred to the decreased blood levels of vit. A, B₁₂ and folic ac., associated with a significant increase of omocisteine. These plasmatic parameters, found in the enrolled patients, may be assumed as markers of a severely troubled gastric functions which could involve also modified PPARs and genic activity. We estimate that a specific organotherapeutic treatment, because of its peculiar antiplogistic mechanism of action, would be able to restore the absorption of vitamin B₁₂ and other nutrients performed by the stomach mucosa (bystander reaction).

Key words: PEROXISOME PROLIFERATORS ACTIVATED RECEPTORS, GENE, CELLULAR CYCLE, LIPIDS, VITAMIN A, ORGANOTHERAPY, GROWTH-FACTORS

Per comprendere la relazione dinamica tra alimentazione e malattie cronico degenerative e l'evoluzione di queste ultime, è necessario conoscere il rapporto tra morfologia, funzione e ciclo cellulare e l'attività metabolica dello stomaco.

Ovviamente, affinché la cellula possa conservare le proprie strutture morfologiche e funzioni, è necessario che i meccanismi preposti al ciclo cellulare siano integri (FIGG. 1, 2, 3 e 4).

Un ruolo fondamentale nella moltiplicazione cellulare viene svolto dai **perossisomi**, organelli citoplasmatici protetti dalle catalasi, enzimi attivati dal Fe. Una carenza di Fe compromette l'attivazione dei perossisomi.

La funzione dei perossisomi è quella di attivare i fattori di *trascrizione* dei geni di controllo coinvolti sia nell'utilizzazione dei prodotti provenienti dall'ossidazione degli acidi grassi che nei meccanismi biologici della moltiplicazione cellulare. Il controllo di quest'ultima avviene, anche, da parte delle proteine in quanto i geni di controllo della moltiplicazione cellulare sono trascritti sull'RNA; le proteine neofornate controlleranno che la moltiplicazione avvenga secondo modalità e ritmi fisiologici (FIG. 5).

Il ciclo cellulare dipende dall'equilibrio tra i fattori di crescita, dall'integrità dei recettori specifici dei fattori di traduzione e trascrizione, per i quali è indispensabile il bilanciamento tra ligandi e molecole di coattivatore e corepressore (FIG. 6).

La moltiplicazione cellulare si svolge secondo le seguenti fasi:

- proliferazione
- differenziazione
- apoptosi

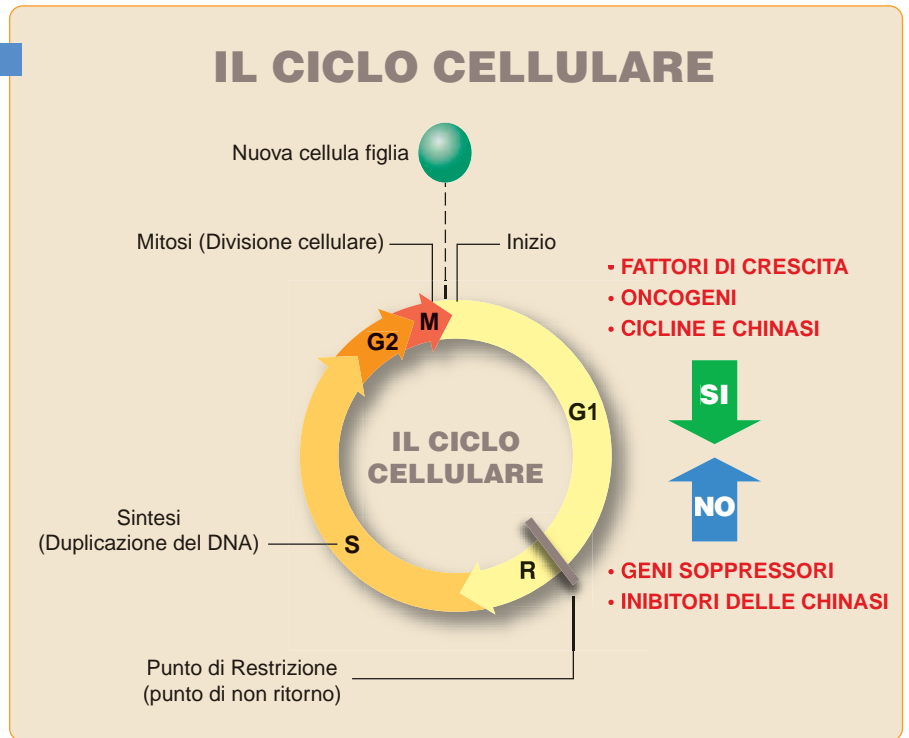
Nella progressione di queste fasi non è trascurabile il ruolo svolto dalle *citochinine* agenti sull'induzione della divisione cellulare (citochinesi) e la differenziazione dei tessuti (organogenesi).

Le fasi della moltiplicazione cellulare si susseguono dopo che i recettori nucleari PPARs (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors - Attivatori Proliferativi dei Perossisomi*), sono attivati da ligandi specifici. Una volta attivati, si legano a specifiche sequenze del DNA (*promoter*) che regolano la trascrizione dei geni a valle.

L'*acido retinoico* e gli *acidi grassi polinsaturi* sono ligandi: hanno la capacità di attivare, una volta penetrati nel perossisoma, i recettori (RXR e PPARs).

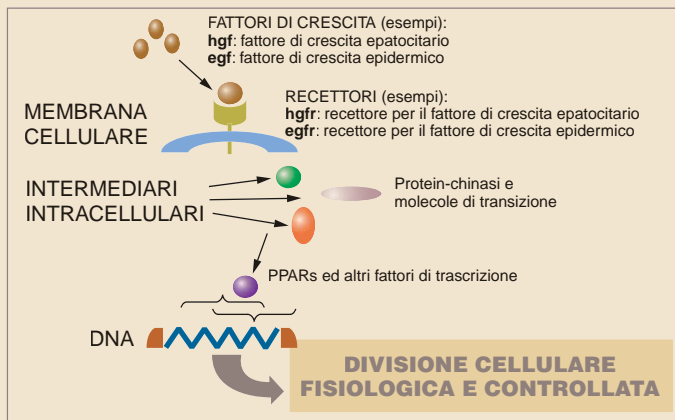
FIG. 1

Il ciclo cellulare. Fase G1: la fase G1 segue immediatamente la mitosi. La durata di questa fase, che varia a seconda della differenziazione cellulare, è breve, da 5 a 10 ore nelle cellule di Mammiferi ad elevato ritmo riproduttivo. E' ancora più breve nelle cellule cancerose, ove, talvolta, è persino nulla. **Fase S:** S significa Sintetica. La durata di questa fase è costante: 6-8 ore. È caratterizzata dalla duplicazione di tutto il DNA nucleare. **Fase G2:** fase breve che dura 4-5 ore: inizia quando la replicazione del DNA è stata completata. Il DNA è presente in quantità doppia rispetto alla fase G1. **Fase M:** la mitosi ripartisce equamente il DNA fra le due cellule figlie, i cromosomi si spiralizzano, si riuniscono e si separano in due gruppi uguali; compare il fuso mitotico, vera e propria guida dei cromosomi durante il loro spostamento; scompare l'involucro nucleare e si ricostituisce il nucleo delle cellule figlie.



CONTROLLO DEL CICLO DI MOLTIPLICAZIONE CELLULARE

FIG. 2



Controllo del ciclo moltiplicativo cellulare in condizioni fisiologiche. I fattori di crescita (es: il fattore di crescita epatocitario o il fattore di crescita epidermico) interagiscono con i recettori della superficie cellulare (es: il recettore del fattore di crescita epatocitario, il recettore del fattore di crescita epidermico). L'interazione innesca una serie di modificazioni successive nelle molecole proteiche che trasducono il segnale e lo trasmettono fino ai geni, attivandoli (trascrizione e traduzione) innescando i processi di duplicazione del DNA e della cellula.

Perché il recettore PPAR possa essere trascrizionalmente attivo, deve *eterodimerizzarsi* con il recettore RXR. Una volta attivati, i PPARs innescano il rilascio del *corepressore* e l'ingresso del *coattivatore*. Questa dinamica comporta la regolazione della trascrizione dei geni di controllo della moltiplicazione cellulare (FIG. 7).

La vitamina B₁₂ interferisce sul metabolismo lipidico in quanto il suo coenzima (desossiadenosilcobalamina) interviene nella isomerizzazione del succi-

nil coenzima A. Poiché la vitamina B₁₂, per poter essere utilizzata dall'organismo, deve essere "agganciata" dal *fattore intrinseco di Castle* (glicoproteina prodotta dalle cellule parietali gastriche) è necessaria l'integrità della mucosa per l'ottimale attività funzionale della vitamina.

La vitamina B₁₂, tra l'altro, attraverso la trasformazione della **omocisteina** in **metionina**, interviene, nella trasformazione dei folati e, quindi, nella formazione delle molecole carboniose delle

basi puriniche e pirimidiniche, i mattoni di costruzione del DNA e, quindi, dei geni.

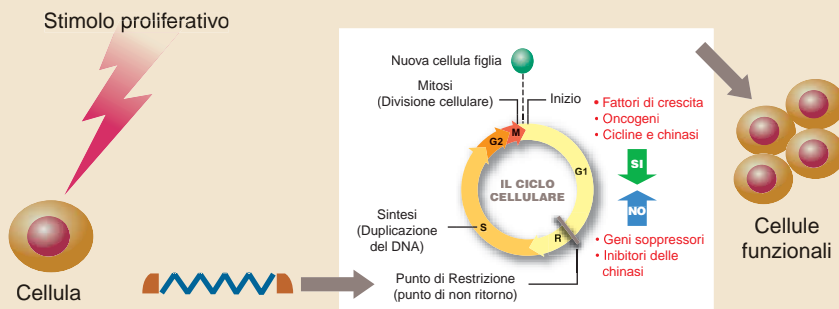
► Da queste considerazioni si evince che lo stomaco riveste un ruolo principe nel ciclo cellulare.

I recettori nucleari sono presenti in tutti i tessuti, e, in alcuni di essi, in maniera esclusiva.

Si conoscono diversi sottotipi di recettori nucleari:

REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE IN CONDIZIONI FISILOGICHE

FIG. 3



Regolazione del ciclo cellulare in condizioni fisiologiche. Il ciclo cellulare è un processo complesso durante il quale le cellule ricevono diversi segnali di crescita controllata. Quando una cellula riceve uno stimolo proliferativo si innesca il processo di duplicazione cellulare, controllato da molteplici fattori, come, ad esempio, il complesso trascrizionale PPAR-RXR.

► i **PPAR- α** sono presenti prevalentemente nel *fegato*, nel *tessuto adiposo bruno*, nel *cuore*, nel *muscolo scheletrico*, nel *rene*.

L'attivazione dei PPAR- α comporta anche il decremento dell'apoptosi, alterando il bilancio mitosi/apoptosi, meccanismo *chiave* nel processo carcinogenetico.

Infatti, la sperimentazione nei modelli murini ha dimostrato che la somministrazione del *clofibrato* può indurre epatocarcinoma attraverso un percorso individuato da una iniziale flogosi a carico dell'epatocita, successiva evoluzione verso la flogosi plus (iperplasia) e successiva degenerazione (adenoma epatocellulare) fino alla trasformazione in neoplasia. Ciò avviene in quanto il *clofibrato*, pur essendo sostanza ipolipemizzante, attiva i recettori α .

► i **PPAR- β** sono presenti prevalentemente nel *cervello*, nel *cuore* e nel *rene*.

Gli acidi grassi saturi attivano i PPAR- β , che stimolano gli eventi proliferativi, a livello del colon, comportandosi come agenti pro-tumorali.

► i **PPAR- γ** : sono presenti prevalentemente nel *tessuto adiposo* e nel *colon*.

A differenza dei PPAR- β , i PPAR- γ sono attivati prevalentemente dagli acidi grassi insaturi.

I PPAR- γ regolano l'accumulo di acidi grassi nel tessuto adiposo, inducendo la differenziazione dei preadipociti e controllando l'omeostasi del glucosio: stimolano gli eventi apoptotici e riducono quelli proliferativi, comportandosi come agenti antineoplastici.

Gli studi di statistica sanitaria effettuati in Italia hanno dimostrato che l'incidenza dei tumori gastrici e del colon nelle Regioni Centro-Settentrionali è superiore a quella delle Regioni Meridionali.

Se si confrontano i consumi alimentari delle Regioni campione, si evidenzia che nelle Regioni Centro-Settentrionali il consumo di acidi grassi saturi è prevalente rispetto al consumo di glicidi complessi (Regioni Centro-Meridionali).

Tra la popolazione nipponica esiste un'elevata incidenza di mortalità per neoplasie gastriche ed una mortalità ridotta per neoplasie del fegato e del co-

lon. La mortalità per questi ultimi tumori nei giapponesi emigrati in California, si avvicina, nella seconda, terza e quarta generazione, alla mortalità della popolazione indigena. Ciò sarebbe imputabile all'acquisizione, nel tempo, da parte dei giapponesi, delle stesse abitudini di vita della popolazione californiana. Questi dati possono essere interpretati secondo la biologia molecolare: l'adattamento delle abitudini alimentari dei giapponesi emigrati in California faciliterebbe la *stimolazione dei recettori prooncogenetici del fegato e del colon*, a differenza degli alimenti consumati in Giappone, che faciliterebbero la *stimolazione dei recettori prooncogenetici dello stomaco e del fegato*.

Abbiamo effettuato una ricerca su **50 pazienti** affetti da neoplasie varie finalizzata a verificare la presenza ematica dei principali fattori che intervengono nei meccanismi biologici del ciclo cellulare: trigliceridi, vitamina A, vitamina

FIG. 4

Le cellule dei vari segmenti dell'apparato gastro-enterico sono morfologicamente diverse perché diverse sono le funzioni a cui esse devono assolvere.

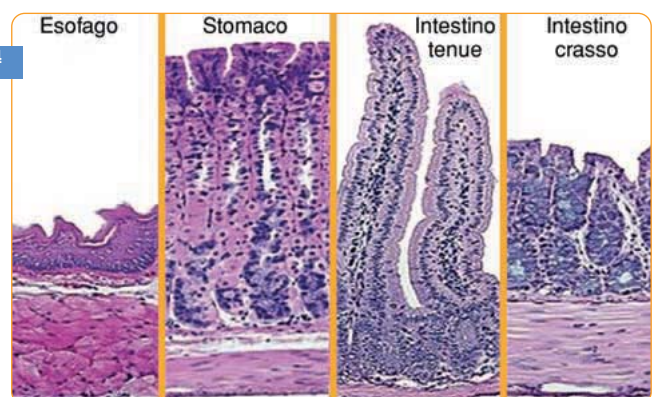
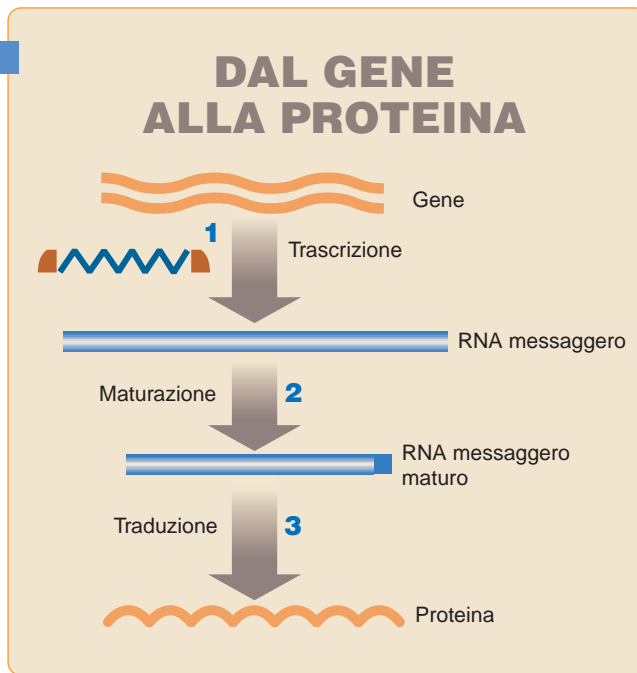


FIG. 5

Un gene è una sequenza di basi che codifica l'informazione per la sintesi di una proteina.

1. L'intera sequenza genica viene trascritta (convertita) in una sequenza di RNA messaggero.
2. L'RNA messaggero va incontro ad un processo di maturazione (RNA messaggero maturo).
3. L'informazione contenuta nella molecola di RNA messaggero viene tradotta in proteina.



B₁₂, omocisteina, acido folico, Ferro e ferritina. Questa ricerca ha messo in luce, nei pazienti inclusi, un **aumento** dell' omocisteina e della ferritina e la **riduzione** di vitamina A, acido folico e vitamina B₁₂ (FIG. 8).

Questi dati confermano la compromissione della parete gastrica e, di conseguenza, del ciclo dei folati.

Si può ipotizzare che quando non avvenga la trasformazione dell'omocisteina in metionina, per carenza di vitamina B₁₂ o per suo mancato assorbimento per alterata funzione delle cellule della parete gastrica con ridotta produzione del *fattore intrinseco di Castle*, aumenti in circolo l'omocisteina nitrosilata, che facilita la produzione di ossigeno singoletto (radicale libero) a sua volta in grado di aumentare la formazione di nitrossido e di perossido nitrito. Queste molecole producono una serie di **danni cellulari**, dall'aumento delle citochine fino alle alterazioni del DNA.

Trascurare l'acquisizione di modelli alimentari che prevedano un consumo prevalente di cibi in grado di attivare i PPAR-γ, quali i **cereali**, e l'interpretazione scorretta del fenomeno flogistico (in particolare a livello gastrico), signifi-

FIG. 6

La trascrizione è il risultato dell'equilibrio tra Ligandi - Lipidi e Acido Retinoico e Coattivatore - Corepressore.

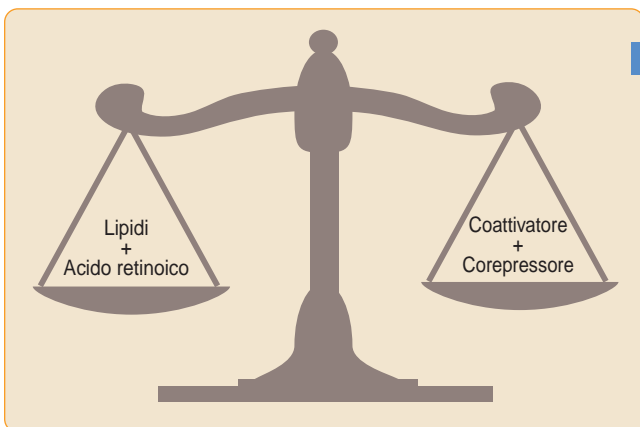
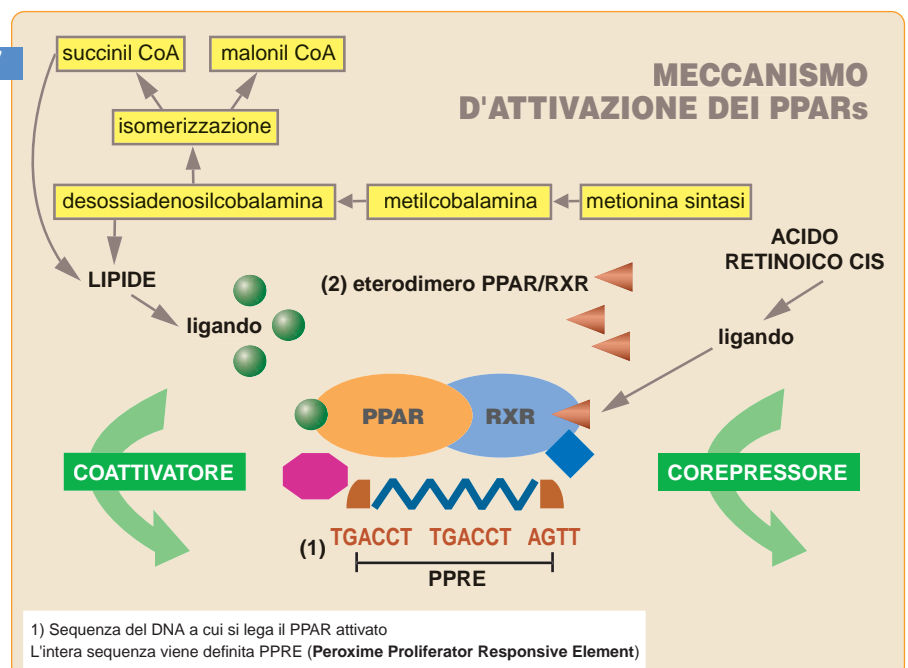


FIG. 7

Alcuni geni (1) per potersi replicare necessitano di una sequenza PPRE riconosciuta dal complesso PPAR/RXR. L'attivazione di questo eterodimero (2) è possibile solo se sono presenti gli attivatori dei singoli recettori (es. lipidi e/o acido retinoico). Una volta attivo, l'eterodimero è in grado di innescare meccanismi di rilascio dei corepressori e di ingresso dei coattivatori sul DNA, rendendo quindi la molecola accessibile ai fattori della trascrizione.

Se l'attivazione dei recettori non avviene i corepressori resteranno legati al complesso PPAR-RXR e non renderanno possibile la trascrizione dei geni.



1) Sequenza del DNA a cui si lega il PPAR attivato
L'intera sequenza viene definita PPRE (Peroxisome Proliferator Responsive Element)

ca creare le premesse per future patologie di tipo cronico-degenerativo, a possibile evoluzione neoplastica.

La flogosi deve essere considerata la *madre* di tutte le lesioni, poiché rappresenta l'espressione anatomo-patologica della fase iniziale dell'alterazione dei meccanismi biologici preposti al ciclo cellulare, con conseguente perdita progressiva delle funzioni cellulari.

L'infiammazione si manifesta quando la cellula ha perso i propri meccanismi di difesa contro stimoli ambientali fisici, chimici e biologici. Se la flogosi non è tempestivamente controllata con idonea e corretta terapia, può evolvere negli stadi successivi: *flogosi plus*, *degenerazione*, *dedifferenziazione* (FIG. 9).

La flogosi di organo e/o di tessuto è il primo segnale d'allarme di una moltiplicazione cellulare alterata. Uno stato infiammatorio della mucosa gastrica riveste un particolare significato per le sue possibili conseguenze (FIG. 10).

Il consumo di cibi non idonei può facilitare, da un lato, la stimolazione di recettori cellulari interferenti negativamente sul ciclo cellulare, e, dall'altro, creare danni alla mucosa gastro-enterica, con ridotta attività della glicoprotei-

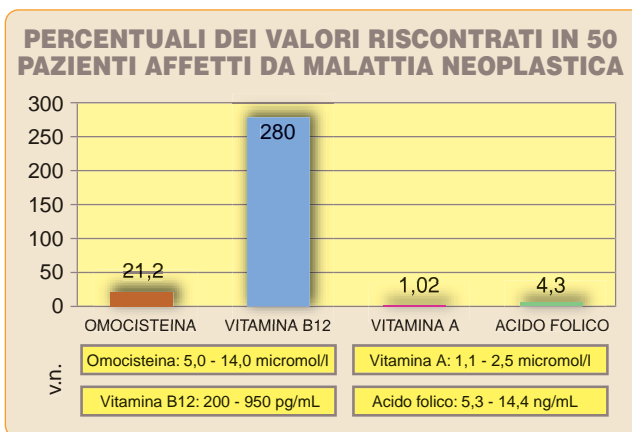


FIG. 8

Percentuali dei valori più significativi riscontrati in 50 pazienti neoplastici.

na di Castle e conseguente ridotto assorbimento della vitamina B₁₂, alterazione della flora batterica intestinale e ridotta produzione delle vitamine del complesso B (FIG. 11).

La miglior prevenzione dei tumori è rappresentata da un'alimentazione, che non danneggi la mucosa della parete gastrica, non leda i recettori nucleari preposti ai meccanismi biologici della moltiplicazione cellulare e che faciliti una maggiore attivazione dei recettori ad azione *anti-proliferativa* rispetto a quelli ad azione *pro-proliferativa*.

È indispensabile saper "leggere" ed interpretare segni e sintomi diretti ed indiretti provenienti da un'alterata fun-

zionalità della mucosa gastrica il cui *primum movens* può ragionevolmente ravvisarsi nel carente assorbimento della vitamina B₁₂ a livello della stessa.

► Gli organoterapici gastrici [Ventriculus suis-Injeel e forte (iperacidità gastrica, ulcera gastrica, pirosi gastrica), Pylorus suis-Injeel (ulcera gastrica e duodenale, achilia gastrica, pilorospasmo)] sono farmaci d'elezione per il ripristino della funzionalità gastrica. Il loro meccanismo d'azione, è stato chiarito grazie agli studi compiuti da Heine (1993) e da Weiner e Mayer (1996).

Questi Autori hanno definito "bystander reaction" (reazione immunologica di soccorso) la sequenza di eventi determinata dalla somministrazione di anti-



FIG. 9

Fasi dell'evoluzione della flogosi in flogosi plus, degenerazione e trasformazione.

FIG. 10

Parallelamente all'evoluzione della flogosi vengono meno le fasi del ciclo cellulare: moltiplicazione, differenziazione e apoptosi.

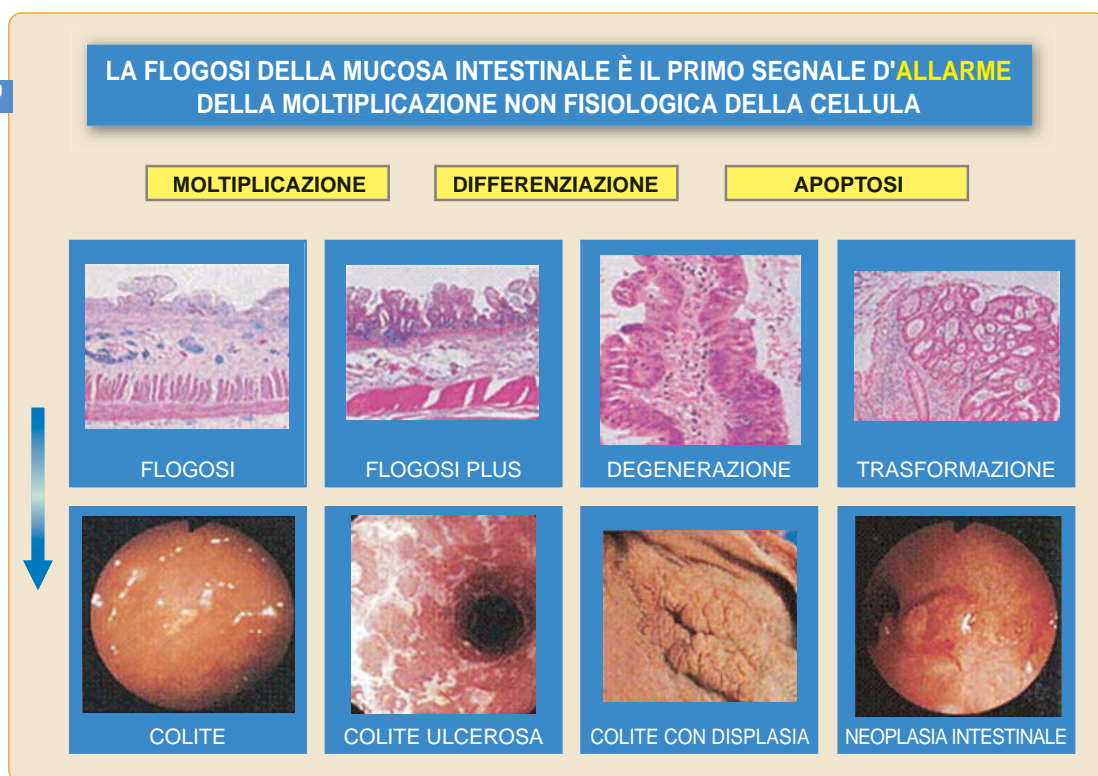


FIG. 11

Alimentazione scorretta e compromissione dell'equilibrio biologico cellulare.

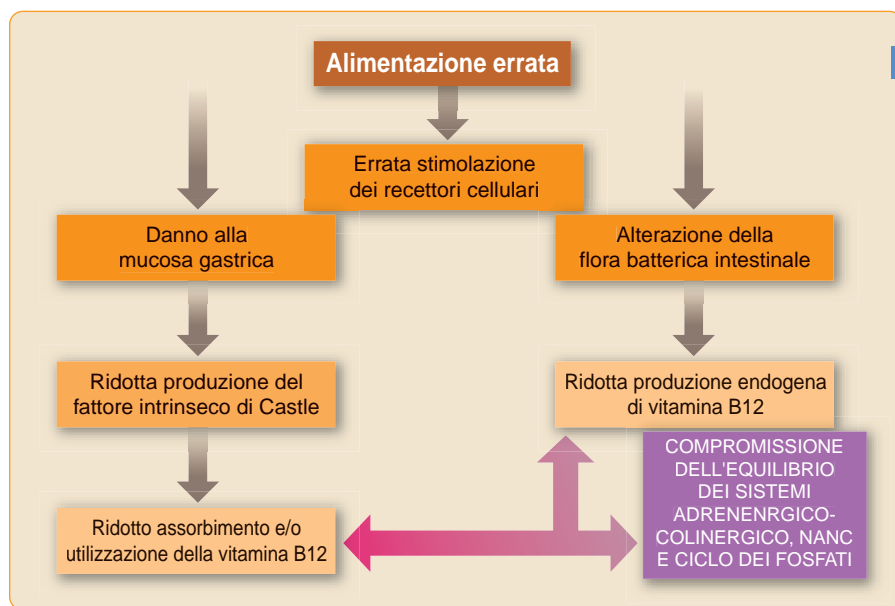
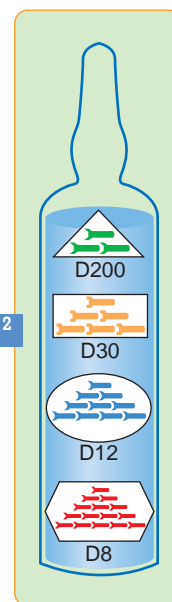


FIG. 12

Organoterapico omotossicologico: antigeni dell'organo suino diluiti e dinamizzati.



geni alle dosi di nanogrammi. Le componenti proteiche antigeniche (di origine vegetale o animale, rese atossiche, diluite e dinamizzate secondo le procedure omeopatiche), contenute in tali concentrazioni, avviano, grazie all'effetto di "reazione alle basse dosi antigeniche" (*low dose antigen-reaction*), una reazione immunologica "di soccorso", così definita poiché aiuta ad ottenere una **risposta immunitaria in grado di regolare la risposta infiammato-**

ria. Questa risposta mobilita i fattori di adesione e di contatto, i "growth-factors".

Le componenti antigeniche contenute nei farmaci omeopatici a dosi ipomolecolari (*Suis*) (FIG. 12), una volta assorbite, vengono fagocitate dai macrofagi (FIG. 13), ridotte in frammenti di 5-10 aminoacidi e così presentate ai linfociti "naives" (linfociti T vergini, non ancora programmati) (FIG. 14).

Le componenti antigeniche, in concentrazioni di nanogrammi, hanno la proprietà esclusiva di *indurre la trasformazione dei linfociti T naives in linfociti T helper di regolazione* (linfociti Th₃). Questa trasformazione è preceduta da un **importante passaggio** definito "homing". Questo termine significa "insediamento" e ben definisce la sequenza degli eventi: i linfociti *naives* ("vergini"), attivati dalle componenti antigeniche a basse dosi e divenuti "linfociti caposti-

piti dei Th₃" (FIG. 15), attraverso i vasi linfatici si insediano nei linfonodi regionali (*homing*), ove iniziano a moltiplicarsi e a produrre un gran numero di copie (*cloni*) di particolari linfociti definiti "regolatori", in grado di regolare i processi infiammatori. Questi sono i linfociti Th₃. Completata questa fase di incubazione nei linfonodi, i linfociti Th₃ maturi cominciano a circolare nel torrente ematico.

Sostanze liberate dal tessuto sede di un processo infiammatorio, fungono da *segnali di richiamo* per questi linfociti regolatori (chemiotassi). I linfociti regolatori, così richiamati da fattori chemiotattici (chemochine), raggiungono i tessuti ammalati. Qui, ovviamente, abbondano i linfociti induttori dell'infiammazione (Th₁ e Th₂). Questi ultimi recano sulle proprie membrane di superficie strutture antigeniche proprie del tessuto ammalato, che svolgono funzione di segnale per i linfociti regolatori Th₃ (FIGG. 16, 17) che riconoscono gli antigeni esposti sui linfociti Th₁ e Th₂ come "simili" ad essi, legandosi ai substrati, con meccanismo competitivo, e conseguente effetto antiflogistico, attraverso la liberazione di TGF-β (Transforming Growth Factor-β), citochina altamente antinfiammatoria.

Va sottolineato come questa ipotesi interpretativa trovi largo riscontro in Letteratura in cui viene ripetutamente messa in luce la funzione dei fattori di adesione e di contatto quali fondamento dei fenomeni regolatori del ciclo cellulare e, quindi, responsabili della patogenesi flogistica.

I preparati opoterapici, che hanno conservato una specificità d'organo, avendo perduto la specificità di specie, sembrano comportarsi con modalità opposte secondo la dose. In particolare, quando vengono somministrati in piccole quantità (nanogrammi) si legano ai linfociti Th₃, che sono capaci di svolgere funzioni regolatorie e, quindi, marcata attività antinfiammatoria; al contrario, a dosi di almeno centomila volte maggiori, gli stessi farmaci opote-

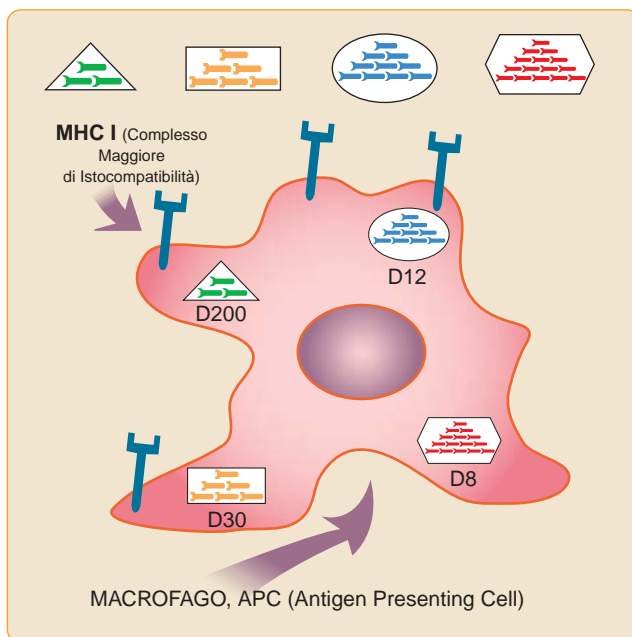


FIG. 13

Assorbimento degli antigeni omotossicologici.

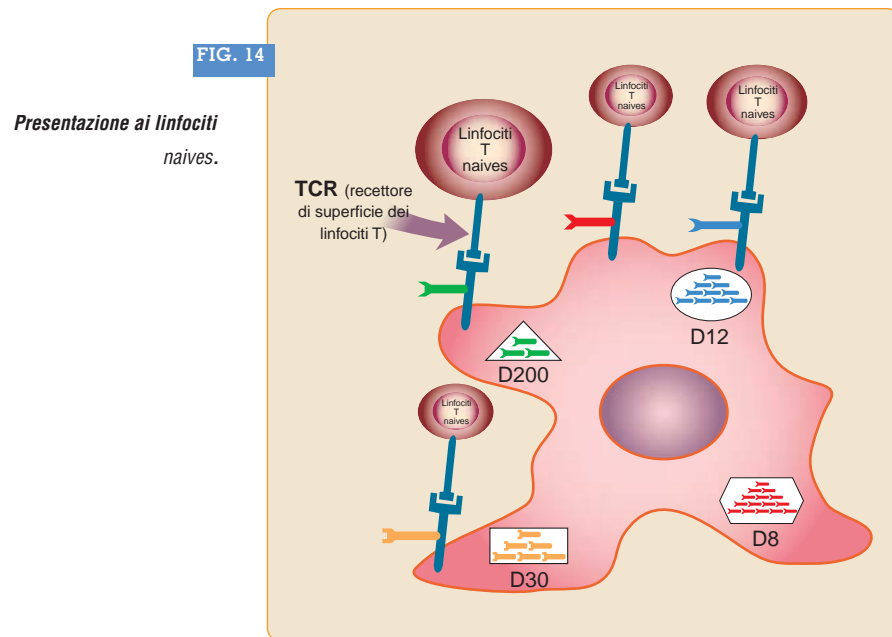


FIG. 14

Presentazione ai linfociti naives.

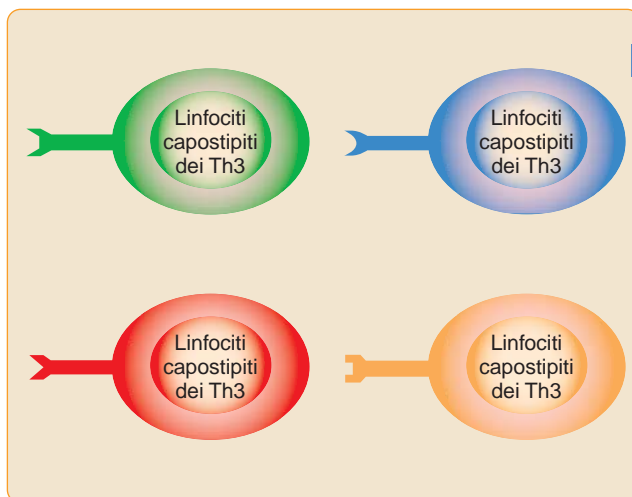


FIG. 15

Differenziazione dei linfociti naives in linfociti capostipiti dei Th₃ regolatori.

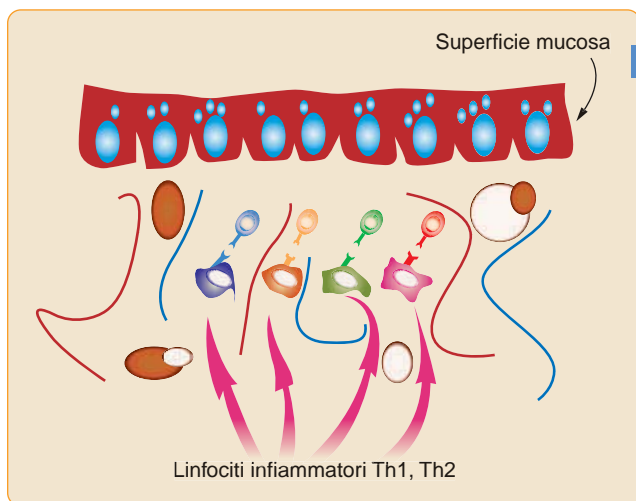


FIG. 16

Organotropia, istotropia per chemiotassi.

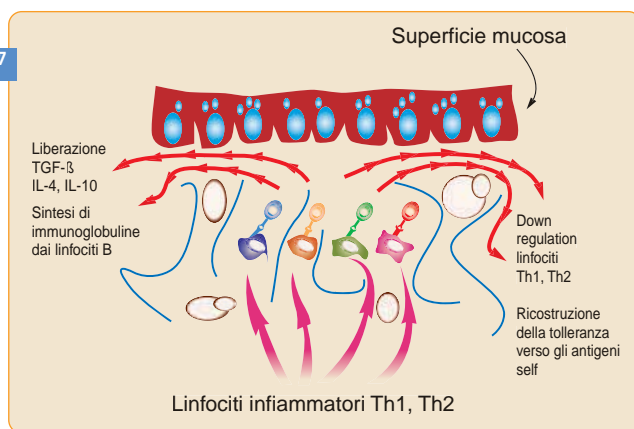


FIG. 17

Legame competitivo per i substrati ed effetto antinfiammatorio.

rapici si legherebbero prevalentemente ai linfociti flogogeni Th₁ e Th₂, di cui, verosimilmente, potenzierebbero l'espressione genica e, quindi, la funzione pro-infiammatoria. L'attività antiflogistica derivante dall'attivazione dei Th₃ sarebbe dovuta alla loro capacità di antagonizzare o ridurre l'espressione genica dei Th₁ e Th₂. Infatti, l'affinità degli opoterapici per i substrati cellulari, varierebbe significativamente, con il variare della dose, in quanto il loro "homing" sarebbe prevalente per i linfociti Th₃ per piccole dosi, mentre ad alte dosi si insiederebbero anche a livello Th₁ e Th₂, favorendo lo sviluppo della flogosi e non la sua prevenzione, funzione spettante ai linfociti Th₃. ■

Letteratura

1. Auwerx J & Staels B **1998** Leptin. *Lancet* 351 737-742.
2. Brockman JA et al. **1998** Activation of PPAR_γ leads to inhibition of anchorage-independent growth of human colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 115:1049-1055.
3. Chang TH & Szabo E **2000** Induction of differentiation and apoptosis by ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in non-small cell lung cancer. *Cancer Research* 60 1129-1138.
4. Chinetti G et al. **1998** Activation of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *Journal of Biological Chemistry* 273 25573-25580.
5. Classon M et al. **2000** Opposing roles of pRB and p107 in adipocyte differentiation. *PNAS* 97 10826-10831.
6. D'Armiento FP et al. Age-related effects on atherogenesis and scavenger enzymes of intracranial and extracranial arteries in men without classic risk factors for atherosclerosis. *Stroke*, 32: 2472-80, **2001**.
7. Deeb S et al. **1998** A Pro 12 substitution in the human peroxisome proliferator-activated

receptor gamma2 is associated with decreased receptor activity, improved insulinsensitivity and lowered body mass index. *Nature Genetics* 20284-287.

8. Elstner E et al. **1998** Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells *in vitro* and in BNX mice. *PNAS* 95 8806-8811.
9. Fajas L et al. **1998** Transcriptional control of adipogenesis. *Current Opinion in Cell Biology* 10 165-173.
10. Fajas L et al. **1999** Regulation of PPAR_γ expression by ADD-1/SREBP-1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Molecular and Cellular Biology* 19 5495-5503.
11. Frohnert BI et al. **1999** Identification of a functional peroxisome proliferator-responsive element in the murine fatty acid transport protein gene. *Journal of Biological Chemistry* 274 3970-3977.
12. Guan YF et al. **1999** Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR_γ) in human transitional bladder cancer and its role in inducing cell death. *Neoplasia* 1 330-339.
13. Hara K et al. **2000** The Pro12 Ala polymorphism in PPAR gamma2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 271 212-216.
14. He TC et al. **1999** PPAR_δ is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 99 335-345.
15. Heine H. **1993** Biologische Medizin in wandel der zeiten. Zahnärztliche Mitteilungen - 28-32.
16. Helin K **1998** Regulation of cell proliferation by the E2F transcription factors. *Current Opinion in Genetics and Development* 8 28-35.
17. Hisatake JI et al. **2000** Down-regulation of prostate-specific antigen expression by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human prostate cancer. *Cancer Research* 60 5494-5498.
18. Kitamura S et al. **1999** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces growth arrest and differentiation markers of human colon cancer cells. *Japanese Journal of Cancer Research* 90 75-80.
19. Kroll TG et al. **2000** PAX8-PPAR₁ fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 289 1357-1360.
20. Kuboto T et al. **1998** Ligand for peroxisome proliferator activated receptor _γ (troglitazone) has potent anti-tumor effects against human prostate cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research* 58 3344-3352.
21. Miles PD et al. **2000** Improved insulin-sensitivity in mice heterozygous for PPAR-gamma deficiency. *Journal of Clinical Investigation* 105 287-292.
22. Morrison RF & Farmer SR **1999** Role of PPAR_γ in regulating a cascade expres-