

Rola receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksosomów (PPAR) w gonadzie męskiej i prostatie

dr Ewelina Górowska-
Wójtowicz^{1✉},

mgr Maja Kudrycka^{2,3}

¹Zakład Fizjologii Medycznej, Instytut Fizjoterapii, Katedra Nauk Biomedycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
²Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
³Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych (LFWBT), Centrum Rozwoju Terapii Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekami CDT-CARD, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

https://doi.org/10.18388/pb.2017_611

✉autor korespondujący: ewelina.gorowska@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: prostata, jądro, receptory PPAR, układ rozrodczy, spermatogeneza, nowotworzenie.

Wykaz stosowanych skrótów: CRM1 – region utrzymania chromosomu 1 (ang. *Chromosomal Region Maintenance 1*); GPER (GPR-30) – błonowy receptor estrogenowy związany z białkiem G (odpowiednio ang. *G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1* lub *G Protein-Coupled Receptor 30*); FAAR – receptor aktywowany przez kwasy tłuszczowe (ang. *Fatty Acids Activated Receptor*); FABP4 – białko 4 wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *Fatty Acid Binding Protein-4*); PGC1α – ko-aktywator 1 alfa receptora PPAR gamma (ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha*); SMA – zatrzymanie dojrzewania spermatyd (ang. *Spermatid Maturation Arrest*); StAR – steroidogenne ostre białko regulatorowe (ang. *Steroidogenic Acute Regulatory Protein*); TRAP – transgeniczny gruczolakorak prostaty (ang. *TRansgenic Adenocarcinoma of the Prostate*); TSPO – białko translokatorowe (ang. *Translocator Protein*); TZD – tiazydinydiony (ang. *Tiazolidinediones*)

STRESZCZENIE

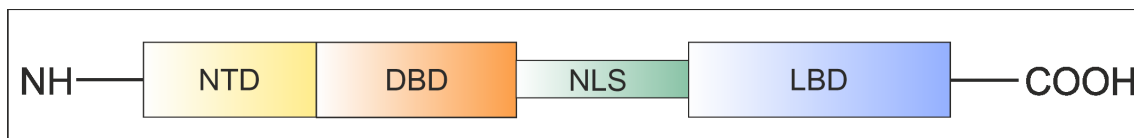
Jak dotąd scharakteryzowano trzy rodzaje receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksosomów: PPARα, PPARβ (inaczej δ) oraz PPARγ, z których każdy charakteryzuje się odmienną ekspresją, lokalizacją oraz rolą w organizmie. Receptory PPAR regulują szereg procesów w organizmie, m.in. metabolizm lipidów i glukozy, adipogenezę, czy procesy zapalne. Niniejsza praca ma na celu zgłębienie i podsumowanie dostępnych danych literaturo- wych świadczących także o ich kluczowej roli w utrzymaniu funkcji układu rozrodczego męskiego, w tym równowagi poziomu hormonów płciowych. Zaangażowanie PPAR w gonadzie męskiej wykazano poprzez ich wpływ na morfologię jąder oraz w procesach takich jak: biosynteza steroidów (steroidogeneza), powstawanie plemników w jądrach (spermatogeneza) w tym ostatni etap – przekształcanie spermatyd w plemniki (spermioogeneza) oraz ruchliwość plemników. W prostatie zaś PPAR regulują syntezę lipidów, biogenezę mitochondriów czy zachowanie funkcji wydzielniczych nabłonka prostaty. Zaburzenie działania sygnalizacji PPAR skutkuje zmianami w budowie i funkcjonowaniu jądra i prostaty, co może prowadzić nawet do rozwoju nowotworu złośliwego. Dalsze zgłębienie molekularnych mechanizmów działania PPAR w układzie rozrodczym męskim może przyczynić się do poznania przebiegu niektórych patologii oraz opracowania metody ich leczenia.

WPROWADZENIE

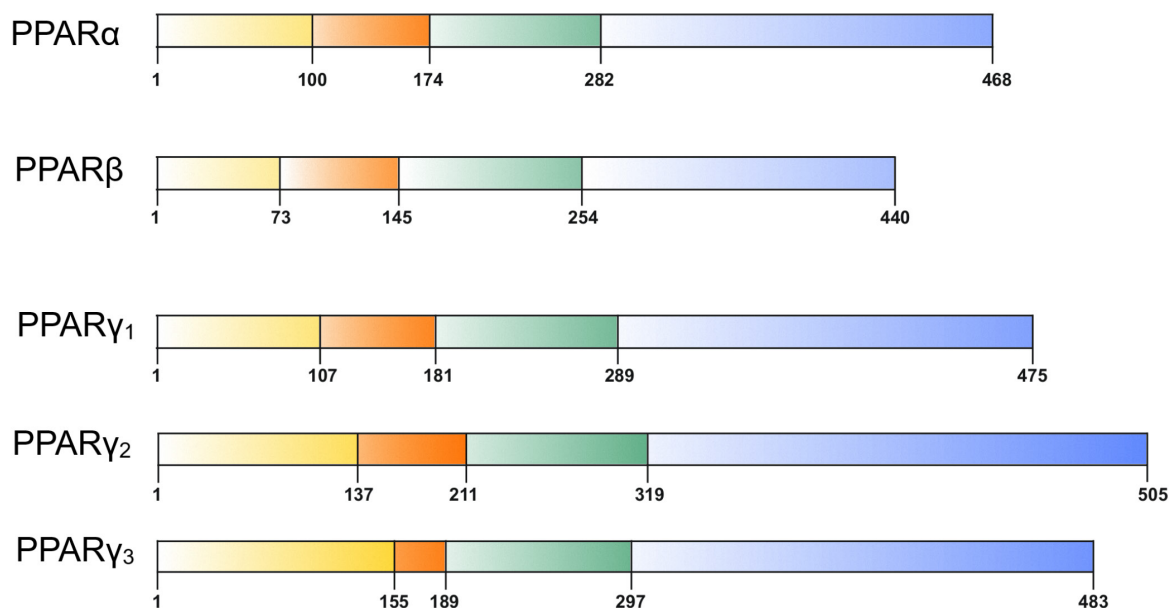
Jak dotąd scharakteryzowano trzy rodzaje białkowych receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksosomów (ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*): PPARα, PPARβ (inaczej δ) oraz PPARγ. Geny kodujące każdy z nich mają odmienną lokalizację, odpowiednio: PPARα zlokalizowany jest na chromosomie 22, PPARβ na chromosomie 6 i PPARγ na chromosomie 3. Receptory PPAR należą do nadrodziny steroidowych receptorów jądrowych szeroko rozpowszechnionych w komórkach, do której zaliczane są również receptory dla hormonów steroidowych m.in. receptory androgenowe (ARs, ang. *Androgen Receptors*) czy receptory dla kwasu 9-*cis*-retinowego (RXRs, ang. *Retinoid X Receptors*) [1,2]. Po związaniu z ligandem działają jako czynnik transkrypcyjny uczestnicząc w przekazywaniu sygnału drogą genomową, co skutkuje regulowaniem szeregu procesów fizjologicznych, w tym ekspresji licznych genów biorących udział głównie w metabolizmie tłuszczów, gospodarce węglowodanów i białek, proliferacji komórek oraz przebiegu stanów zapalnych [3]. Do pełnej aktywacji PPAR po związaniu liganda, niezbędne jest utworzenie heterodimerów z receptorem RXR.

Receptory PPAR zbudowane są z jednego łańcucha polipeptydowego posiadającego 4 domeny ściśle warunkujące główne funkcje receptora: 1) domenę końca aminowego (NTD, ang. *N-terminal Domain*) odpowiadającą za stabilizację kompleksu ligand-receptor i pośredniczącą w interakcjach z ko-regulatorami transkrypcji docelowych genów; 2) domenę wiążącą DNA (DBD, ang. *DNA Binding Domain*), w której obecne są dwie struktury tzw. „palców cynkowych” odpowiedzialnych za wiązanie heterodimerów do nici DNA oraz jej stabilizację; 3) domenę wiążącą ligand (LBD, ang. *Ligand Binding Domain*) i białko szoku cieplnego, odpowiedzialną za tworzenie heterodimerów PPAR-RXR niezbędnych do aktywacji transkrypcji oraz 4) domenę zawiasową zawierającą sygnał lokalizacji jądrowej (NLS, ang. *Nuclear Localization Signal*) umożliwiający powstałym heterodimerom translokację z cytoplazmy do jądra komórkowego (Ryc. 1). Podczas nieobecności ligandu, kompleks PPAR-RXR rekrutuje ko-represory, co skutkuje wyciszeniem procesu transkrypcji [4]. Ponadto, liczba aminokwasów budujących domeny receptorów PPAR jest zależna od konkretnej izoformy (Ryc. 2).

Co istotne, opisano siedem transkryptów PPARγ powstałych w procesie alternatywnego splicingu, tj. PPARγ₁, γ₂, γ₃, γ₄, γ₅, γ₆ i γ₇, których lokalizację w komórkach i tkankach przedstawia tabela 1. Białka PPARγ₁, PPARγ₂ i PPARγ₄ powstają w wyniku translacji, odpowiednio PPARγ₁, γ₃, γ₅ i γ₇ mRNA, PPARγ₂ mRNA oraz PPARγ₄ i γ₆ mRNA.



Rycina 1. Domeny białek PPAR: NTD – końca aminowego, regulująca transkrypcję; DBD – wiążąca DNA; LBD – zawiasowa oraz LBD – wiążąca ligand i białko szoku cieplnego.



Rycina 2. Porównanie długości domen PPARα, PPARβ i PPARγ.

Pierwszymi poznanymi ligandami białkowych receptorów PPAR były czynniki hipolipidemiczne powodujące nasilenie proliferacji peroksysomów u myszy poprzez aktywację PPARα. Należy jednak podkreślić, że fizjologicznymi agonistami PPAR nie są jedynie proliferatory peroksysomów, lecz przede wszystkim endogenne substancje o charakterze lipofilnym, tj. nienasycone kwasy tłuszczowe i ich pochodne, komponenty cholesterolu frakcji o bardzo niskiej gęstości (VLDL, ang. *Very Low Density Lipoproteins*) oraz prostaglandyny (PG) [3]. Wiadomo, że PPAR mogą być aktywowane również przez inne substancje, np. niektóre naturalne flawonoidy będące ligandami dla wszystkich trzech izoform, czy syntetyczne fibryaty (leki stosowane w zaburzeniach gospodarki lipidowej) aktywujące receptory PPARα, stosowane w leczeniu dyslipidemii oraz tiazolidynediony (TZD) stosowane w leczeniu insulinooporności i cukrzycy typu 2, działające jedynie przez receptor PPARγ [5]. Warto zaznaczyć, że możliwa jest także niezależna od ligandu aktywacja PPAR przy udziale kinaz białkowych, ze szczególnym uwzględnieniem fosfataz regulujących procesy fosforylacji i defosforylacji domeny końca aminowego [6].

W ostatnich latach szczególne zainteresowanie w aspekcie projektowania leków zyskali agoniści PPAR nowej generacji o działaniu wielokierunkowym, ze względu na ich synergistyczne działanie farmakologiczne oraz potencjalnie mniejszą częstość występowania działań niepożądanych, takich jak otyłość, zatrzymanie płynów czy obrzęki, które są głównie związane z aktywacją receptora PPARγ lub pełną

aktywacją wszystkich podtypów. Wśród nich wyróżniamy podwójnych agonistów PPAR, którzy aktywują równocześnie dwie izoformy w każdej możliwej konfiguracji (m.in. tesaglitazar i saroglitazar dla PPARα/γ, γ-mangostyna i GFT505 dla PPARα/δ oraz telmisartan dla PPARγ/δ), a także pan-agonistów o potrójnej swoistości PPARγ/PPARβ/PPARα (m.in. chiglitazar, kwas tetradecylotiooctowy (TTA), agoniści z ogranicznikami w postaci oksymowych łączników eterowych, bezafibrat, TIPP-703 oraz pochodne kwasu indanylooctowego). Wielokierunkowo działający agoniści PPAR wykazują silne właściwości przeciwhiperlipidemiczne oraz przeciwcukrzycowe, dlatego też mogą być przydatni w leczeniu insulinooporności, cukrzycy typu 2, czy syndromu metabolicznego. Większość z tych substancji została opracowana głównie poprzez modyfikacje strukturalne znanych już cząsteczek [7].

ZNACZENIE RECEPTORÓW PPAR

Na uwagę zasługuje fakt, iż każda z poznanych izoform PPAR charakteryzuje się odmienną ekspresją, lokalizacją oraz rolą w organizmie. Liczne badania wykazały, iż PPARα pełni kluczową rolę w utlenianiu kwasów tłuszczowych oraz reguluje tempo metabolizmu lipidów i lipoprotein w mięśniach i wątrobie, prowadząc do aktywacji genów zaangażowanych w ich transport, a także do podniesienia poziomu glukozy [8]. Co istotne, aktywacja PPARα zwiększa ogólnoustrojowy poziom frakcji cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL, ang. *High Density Lipoproteins*), zaś obniża poziom frakcji o niskiej gęstości (LDL, ang. *Low*

Tabela 1. Lokalizacja poszczególnych transkryptów *PPAR γ* w komórkach i tkankach.

Transkrypt	Białko receptorowe	Lokalizacja
PPAR γ_1	PPAR γ_1	serce, komórki β trzustki, okrężnica, śledziona, endotelium, prostata [53], [54]
PPAR γ_2	PPAR γ_2	tkanka tłuszczowa, prostata [53,54,55]
PPAR γ_3	PPAR γ_1	makrofagi, adipocyty, jelito grube [54,55]
PPAR γ_4	PPAR γ_4	makrofagi [55]
PPAR γ_5	PPAR γ_1	
PPAR γ_6	PPAR γ_4	makrofagi, tkanka tłuszczowa [55]
PPAR γ_7	PPAR γ_1	

Density Lipoproteins) [8]. Badania *in vivo* dowiodły, że nadekspresja PPAR α w tkance tłuszczowej przyczynia się do wzrostu wrażliwości tkanek na insulinę u myszy otyłych [9]. Dodatkowo, PPAR α jest supresorem reakcji zapalnych i pełni ważną funkcję w regulacji wrodzonej odporności [10]. Z kolei, PPAR β aktywowany kwasami tłuszczowymi (FAAR, ang. *Fatty Acids Activated Receptor*) obecny jest we wszystkich tkankach organizmu. Komórkami i tkankami wykazującymi wysoką ekspresję PPAR β są adipocyty i makrofagi, a także łożysko, mózg oraz skóra [10,11]. Główną rolą PPAR β jest uruchamianie procesów metabolicznych dla tłuszczów. Ponadto, aktywacja PPAR β prowadzi do wyciszenia stanów zapalnych oraz hamowania aktywności NF- κ B [13] oraz stymuluje działanie przeciwłóknieniowe w modelu *in vitro* włóknienia podnabłonkowego oskrzeli [14]. Najlepiej opisaną i przebadaną izoformą jest PPAR γ , której szerokie działanie opiera się na regulacji gospodarki węglowodanów i lipidów (w tym adipogenezy), jak również na modulacji insulinowrażliwości, proliferacji i apoptozy komórek oraz odpowiedzi zapalnej [14,15]. Co więcej, istnieją przesłanki, iż PPAR γ może działać jako supresor nowotworzenia poprzez ścieżkę PPAR γ /RXR α w raku prostaty, piersi, płuc, trzustki i jelita grubego [16].

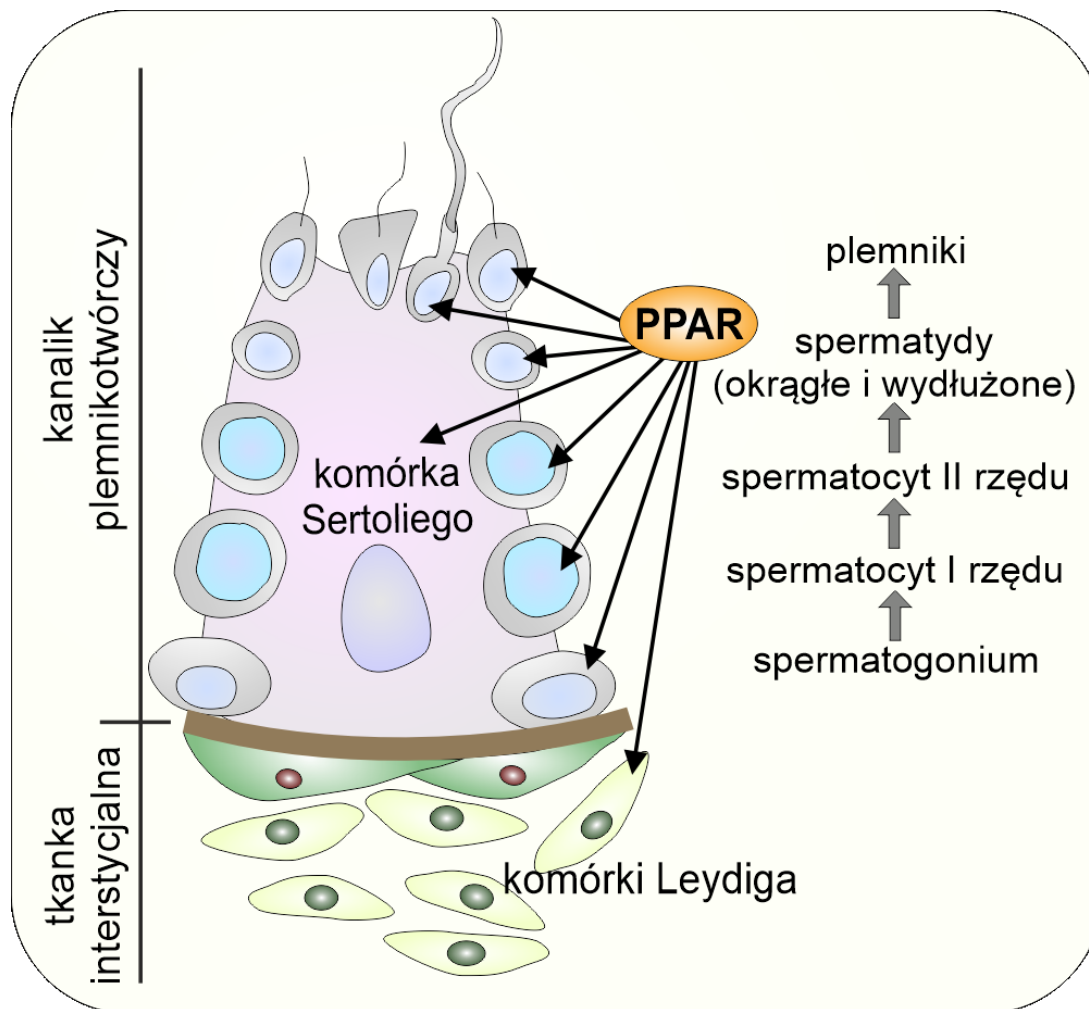
Dostępne dane literaturowe świadczą także o kluczowej roli PPAR w regulacji prawidłowych funkcji rozrodczych. Receptory te są zlokalizowane nie tylko w narządach układu rozrodczego, ale również w przysadce i podwzgórzach, dlatego też mogą być odpowiedzialne za utrzymanie równowagi hormonów płciowych [17]. Ze względu na niezwykle istotny udział cholesterolu w steroidogenezie, zaburzenie gospodarki lipidowej na drodze sygnalizacji PPAR może przekładać się na nieprawidłowości zarówno w poziomie hormonów steroidowych, jak i w pracy gruczołów [6]. Dlatego też działanie PPAR jest znaczące w rozwoju i dojrzewaniu płciowym, a także w procesach tj.: implantacja zygoty i rozwój łożyska, rozwój gruczołów piersiowych, różnicowanie trofoblastu, regulowanie procesu laktacji [18], spermatogeneza, czy ruchliwość plemników [19,20]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że mechanizmy leżące u podstaw nowotworzenia w jądrach i prostatie również opierają się na sygnalizacji przez PPAR [21].

ROLA RECEPTORÓW PPAR W GONADZIE MĘSKIEJ

Prawidłowa gospodarka i metabolizm tłuszczów, w tym steroidogeneza, są niezbędne dla zachowania funkcji układu rozrodczego. Sprawność osi podwzgórze-przysadka-gonady decyduje o wytwarzaniu przez komórki Leydiga (komórki steroidogenne jądra budujące tkankę interstycjalną) optymalnej fizjologicznie ilości testosteronu w jądrach, co zapewnia równowagę androgenową zarówno samych jąder, jak i prostaty.

Wszystkie poznane izoformy PPAR obecne są zarówno w komórkach somatycznych, jak i germinalnych jądra szczura, myszy i człowieka (Ryc. 3). U szczurów wykazano silną ekspresję PPAR α i PPAR β w komórkach Leydiga oraz w kanalikach plemnikotwórczych, zaś w komórkach Sertoliego (komórkach podporowych kanalik) wysoką ekspresję PPAR γ [22]. Wykazano także ekspresję PPAR β w komórkach Sertoliego tkanki jądra myszy oraz w komórkach Sertoliego mysiej linii TM4 [23]. W ludzkich płodowych jądrach PPAR α obecny jest głównie w tkance interstycjalnej, ale także w kanalikach plemnikotwórczych: spermatocytach, spermatydach i komórkach peritubularnych. Z kolei, wysoki poziom wykazano w komórkach Leydiga, zaś niższy w komórkach Sertoliego oraz komórkach germinalnych. Co ciekawe, transkrypt *PPAR β* ulega wysokiej ekspresji w okrągłych spermatydach. Wysoką ekspresję białka PPAR γ notuje się w komórkach Sertoliego, zaś niską w spermatogoniach i spermatocytach. Dodatkowo, wysoki poziom transkryptu *PPAR γ* obecny jest w spermatydach późnych [2].

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż ekspresja *PPAR α* i *PPAR β* zarówno na poziomie transkryptu, jak i białek, jest znacznie wyższa w komórkach Leydiga niż w komórkach germinalnych, prawdopodobnie z uwagi na ich kluczową rolę w produkcji hormonów steroidowych, która wymaga prawidłowo funkcjonującej gospodarki lipidowej. Dodatkowo, u myszy notowano obecność białek PPAR α i PPAR γ w komórkach Leydiga linii nowotworowej MA-10, jak i *in vivo* w tkankach jąder osobników dojrzałych płciowo i starzejących się [24] (lokalizacja trzech izoform PPAR w gonadzie męskiej u poszczególnych gatunków przedstawiona jest w tabeli 2). W badaniach tych wykazano, iż PPAR α i PPAR γ wchodzi w interakcję z błonowym receptorem estrogenowym związanym z białkiem G (GPER, ang. *G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1*, znanym



Rycina 3. Lokalizacja PPAR w gonadzie męskiej.

również jako GPR30, ang. *G Protein-Coupled Receptor 30*), którego blokowanie prowadzi do zmniejszenia ekspresji PPAR α w komórkach MA-10, oraz wzrostu jego ekspresji w komórkach Leydiga jąder myszy dojrzałych płciowo. Z kolei, poziom białka PPAR γ po zablokowaniu GPER znacząco rośnie w komórkach MA-10 oraz *in vivo* w komórkach Leydiga myszy dojrzałych płciowo i starych. Ponadto, modulacja PPAR α oraz PPAR γ skutkuje zmianami ekspresji białek uczestniczących w steroidogenezie, m.in. StAR (ang. *Steroidogenic Acute Regulatory Protein*) i TSPO (ang. *Translocator Protein*). W szczególności aktywacja PPAR γ reguluje biosyntezę steroidów, migrację komórek i strukturę cytoszkieletu poprzez szlak Ras/Raf [24]. Wiadomo również, że w komórkach Leydiga współdziałanie PPAR-GPER jest istotne dla zachowania ich prawidłowej morfologii i funkcji steroidogennych [24], co wskazuje na ściśle powiązanie szlaków metabolicznych i hormonalnych w regulacji funkcji jąder. Warto również podkreślić, iż ekspresja PPAR w komórkach MA-10 może być modulowana przez ksenoestrogeny, tj. bisfenol A oraz tetrachloro- i tetrabromobisfenol A, będące organicznymi związkami chemicznymi endokrynnie czynnymi z grupy fenoli, stosowanymi do produkcji tworzyw sztucznych [25]. Ponadto, w komórkach Leydiga myszy PPAR γ może być zaangażowany w proces apoptozy indukowanej przez octan ołowiu wykazujący działanie za-

burzające równowagę hormonalną [26]. Wpływ ksenoestrogenów i in. substancji endokrynnie czynnych na ekspresję receptorów PPAR w komórkach Leydiga może stanowić jeden z mechanizmów negatywnie kontrolujących męską płodność i funkcje gonad. Z uwagi na powyższe, PPAR mogą stanowić potencjalny cel terapeutyczny nie tylko w leczeniu zaburzeń steroidogenezy oraz nowotworów komórek Leydiga, ale także w działaniach prewencyjnych wobec czynników środowiskowych oddziałujących na układ hormonalny.

Co ważne, PPAR biorą udział w procesie spermatogenezy, bowiem prawidłowy metabolizm lipidów jest niezbędny do utrzymania struktury oraz funkcji komórek germinalnych jądra. Dla przeżywalności komórek germinalnych kluczowa jest interakcja z komórkami Sertoliego, w których odbywa się wychwyt i przekształcanie glukozy w mleczan stanowiący podstawowy składnik metaboliczny [21]. W procesie spermatogenezy we wczesnych podziałach meiotycznych poziom ekspresji heterodimerów PPAR γ /RXR jest wysoki, podczas gdy ekspresja samego PPAR γ osiąga szczyt w leptotenowych/zygotenowych spermatocytach (czyli w fazie przejściowej między pierwszym, a drugim etapem profazy I mejozy). Wykazano także, że sygnalizacja PPAR γ odgrywa istotną rolę w procesie spermiogene-

Tabela 2. Lokalizacja i poziom ekspresji *PPARα*, *PPARβ* i *PPARγ* w gonadzie męskiej.

Gatunek	Izoforma PPAR	Lokalizacja
szczur [22]	PPARα	komórki Leydiga kanaliki plemnikotwórcze
	PPARβ	komórki Leydiga kanaliki plemnikotwórcze
	PPARγ	komórki Sertoliego
człowiek	PPARα	tkanka interstycjalna, spermatocyty, spermatydy, komórki peritubularne [2], plemniki [27]
	PPARβ	komórki Leydiga, komórki Sertoliego, komórki germinalne [2], plemniki [27]
	PPARγ	komórki Sertoliego, spermatogonia, spermatocyty, spermatydy [2], plemniki [27]
mysz	PPARα	komórki Leydiga [24], komórki germinalne [22]
	PPARβ	komórki Leydiga [24], komórki germinalne [22], komórki Sertoliego [23]
	PPARγ	komórki Leydiga [24], komórki germinalne [22]

zy, w której okrągłe spermatydy różnicują się w plemniki. Dodatkowo, transkrypty mRNA dla *PPARα*, *PPARβ* oraz *PPARγ* są obecne w ludzkich ejakulowanych plemnikach, co sugeruje ich udział nie tylko w procesie spermatogenezy, ale także w regulacji funkcji plemników. Nie wykazano różnicy w poziomie *PPARα* mRNA oraz *PPARβ* mRNA porównując nasienie pacjentów z normozoospermia i astenozoospermia (odpowiednio stany pacjenta gdy: nasienie ma prawidłowe parametry oraz gdy występuje obniżona ruchliwość plemników), podczas gdy dla mRNA *PPARγ* notowano znacząco wyższy poziom transkryptu w normozoospermii w odniesieniu do astenozoospermii. Co istotne, ekspresja białek PPAR wykazywała jedynie tendencję spadkową w plemnikach pacjentów z astenozoospermia w porównaniu do normozoospermii [27]. Badania Bagheri i wsp. (2021) wykazały, że u pacjentów z aplazją (zanikiem) komórek spermatogennych i pacjentów z zatrzymaniem dojrzewania spermatyd (SMA, ang. *Spermatid Maturation Arrest*) procent inkorporacji sekwencji kodującej białko *PPARγ* w promotorach genów zaangażowanych w metabolizm kwasów tłuszczowych jest znamienne niższy niż u pacjentów z azoospermia obstrukcyjną (spowodowaną niedrożnością w drogach wyprowadzających plemniki) [19]. Najnowsze badania wskazują na zmniejszoną ekspresję *PPARγ* w żyłkach powrózka nasiennego i infekcji męskiego układu moczowo-płciowego z równocześnie wysokim poziomem nasiennych izoprostanów i resolwiny-1 [28]. Ponadto, w wyniku stanu zapalnego męskiego układu moczowo-płciowego i stresu oksydacyjnego w ludzkim nasieniu obserwowano zmniejszoną ekspresję *PPARγ* w ejakulowanych plemnikach [28].

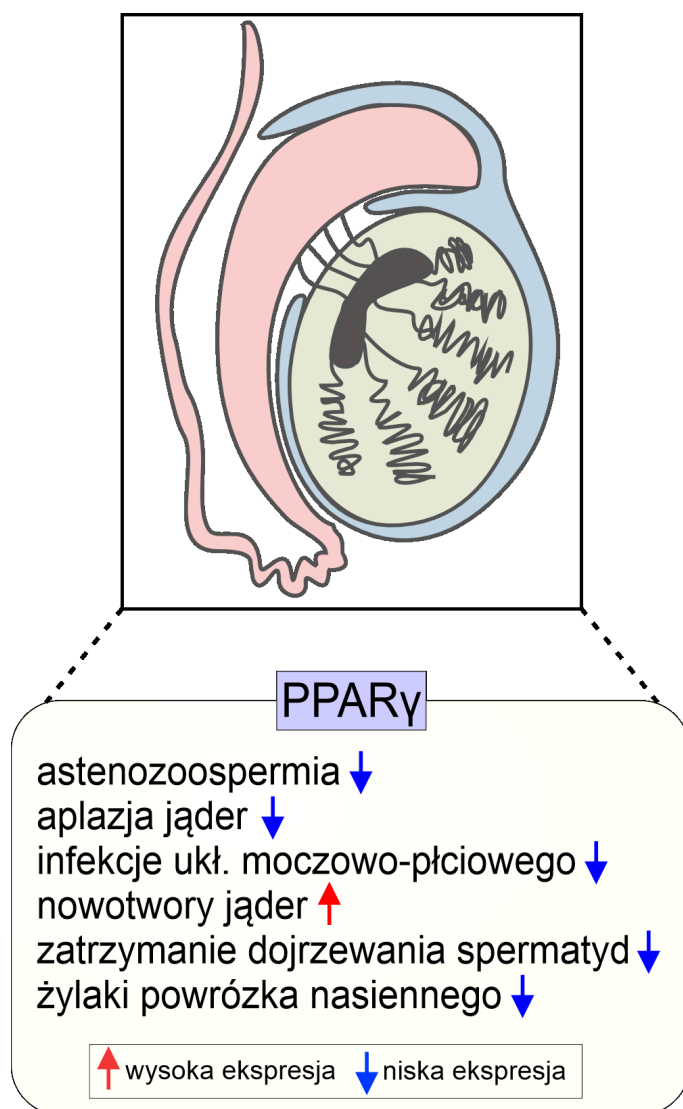
Zgodnie z powyższym, PPAR, w tym głównie *PPARγ*, odgrywają kluczową rolę w regulacji spermatogenezy, zarówno poprzez modulację metabolizmu lipidów w komórkach Sertoliego, jak i regulację procesu dojrzewania komórek germinalnych. Dodatkowo, wysoka ekspresja heterodimerów *PPARγ*/RXR we wczesnych etapach podziałów meiotycznych oraz obecność wszystkich trzech transkryptów mRNA w ludzkich plemnikach potwierdzają ich znaczenie w utrzymaniu odpowiedniej jakości nasienia. Zatem aktywność PPAR wpływa istotnie na funkcjonowanie gonady męskiej i zdolności rozrodcze.

Należy również dodać, że *PPARγ* regulując głównie anaboliczny metabolizm lipidów działa jako ważny czynnik w produkcji mleczanu [27,28]. Pozostające w zgodności badania Liu i wsp. (2015) wykazały, że w dojrzających komórkach Sertoliego kompleksy heterodimerycznych czynników transkrypcyjnych *PPARγ*/RXR regulują geny docelowe metabolizmu lipidów, których inaktywacja może znacząco wpływać na płodność u mężczyzn [31]. Warto zaznaczyć, że stosowanie agonisty *PPARγ* – pioglitazonu u szczurów z cukrzycą, prowadziło do osłabienia istniejących już zaburzeń morfologicznych jąder i poprawy jakości nasienia [32]. Wykazano również, że długotrwała ekspozycja na działanie agonistów PPAR powoduje zaburzenia produkcji testosteronu [33]. Ponadto, Meneses i wsp. (2016) dowiedli, iż pioglitazon stymuluje produkcję mleczanu przez ludzkie komórki Sertoliego, zwiększając wydajność glikolizy i ustanawiając kluczową korelację metaboliczną między *PPARγ* a rozwijającymi się komórkami germinalnymi, co może przekładać się na modulację funkcji rozrodczych u

mężczyzn [34]. Podobnie w komórkach Sertoliego szczeni, aktywacja PPAR γ przez agonistę rozyglitazon reguluje magazynowanie lipidów i produkcję mleczanu, co pozwala na utrzymanie prawidłowych procesów biochemicznych w jądrze [35]. Wyniki badań Hasan i wsp., (2020) wykazały, że u samców szczurów chorych na cukrzycę leczenie skojarzone niską dawką pioglitazonu i naturalnych agonistów PPAR γ , czyli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ω -3, złagodziło skutki cukrzycy poprzez obniżenie stężenia glukozy w osoczu na czczo i zmniejszenia uszkodzenia jąder na poziomie histologicznym, co skutkowało poprawą jakości nasienia [36]. Autorzy notowali również, że pioglitazon w mieszaninie z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi ω -3 znacząco zwiększył poziom dehydrogenaz 17 β -hydroksy-steroidowych oraz znamienne podwyższył ekspresję PPAR γ . Wyniki te mogą świadczyć o ochronnym działaniu sygnalizacji PPAR γ na funkcje steroidogenne u dorosłych samców szczurów chorych na cukrzycę.

Istnieją doniesienia, w których obserwowano silny sygnał immunoreakcji PPAR γ w tkankach ludzkich nowotworów jąder (TCa, ang. *Testicular Cancer*), w tym nasieniaków, raków zarodkowych, guzów pęcherzyka żółtkowego, czy po-

tworniaków. Co ważne, wykazano, że ligandy PPAR γ tj. tiazolidynediony (TZD) i PGJ2, hamują proliferację i metastazę komórek w jądrach, prowadząc do zatrzymania procesu nowotworzenia. Poziom białka PPAR γ był znacznie wyższy w złośliwej tkance jąder w porównaniu do tkanki zdrowej. Ponadto, stosowanie ligandów PPAR γ w badaniach *in vitro* prowadziło do spadku przeżywalności komórek nowotworowych jądra z uwagi na indukcję apoptozy, co przemawia za kluczową rolę PPAR γ w patogenezie i progresji TCa [21]. Dane te sugerują istotną rolę PPAR, a szczególnie PPAR γ , w patogenezie i progresji nowotworów złośliwych jądra, w których jego ekspresja jest znacząco podwyższona, co pozostaje w zgodności z efektem przeciwnowotworowym ligandów PPAR γ . W przeciwieństwie do powyższych danych, ekspresja PPAR α , PPAR β oraz PPAR γ w ludzkich guzach komórek Leydiga (leydigiomach, LCT, ang. *Leydig Cell Tumor*) jest znamienne niższa niż w zdrowych komórkach [37]. Autorzy ponadto wykazali, iż blokowanie PPAR α i PPAR γ w komórkach Leydiga MA-10, skutkowało obniżeniem ekspresji kinazy mTOR, co może przekładać się na modulację metabolizmu lipidów i wskazuje na potencjalne zaangażowanie tych receptorów w proces steroidogene-



Rycina 4. Poziom ekspresji PPAR γ w stanach patologicznych jąder.

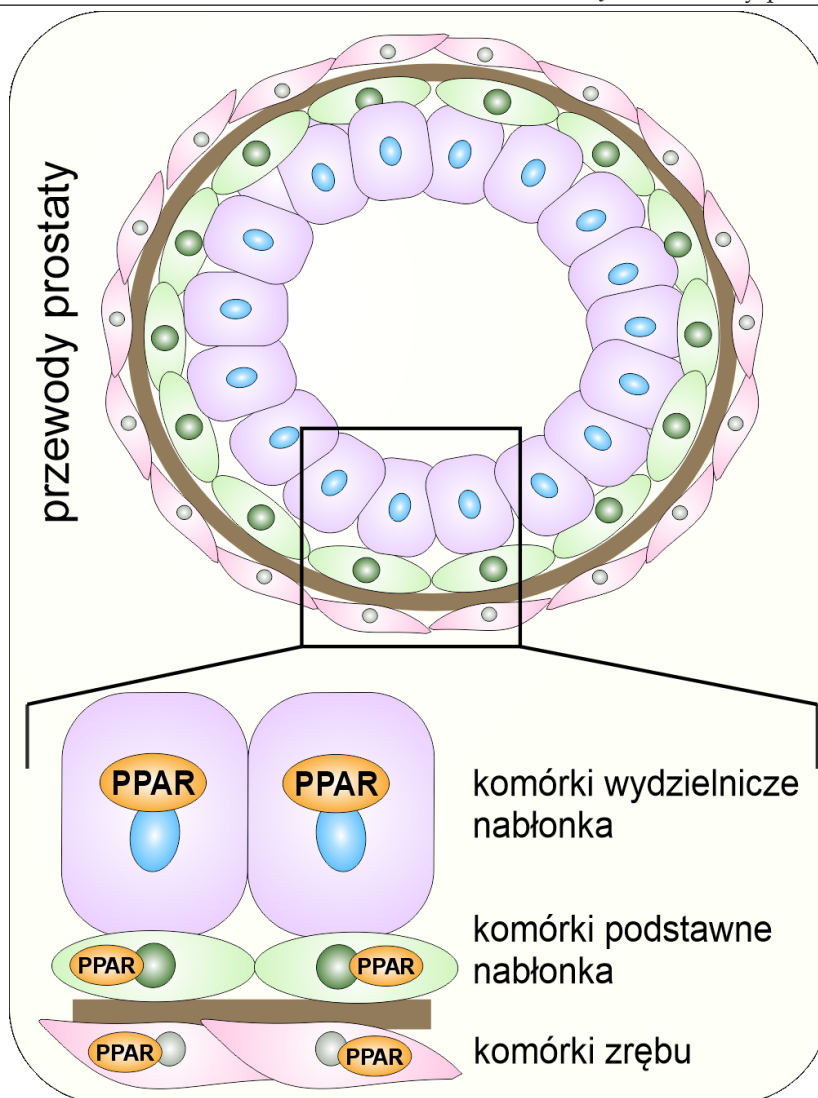
zy [37]. Ogólny schemat zmian ekspresji PPARy w jądrze przedstawia rycina 4.

ROLA RECEPTORÓW PPAR W PROSTACIE

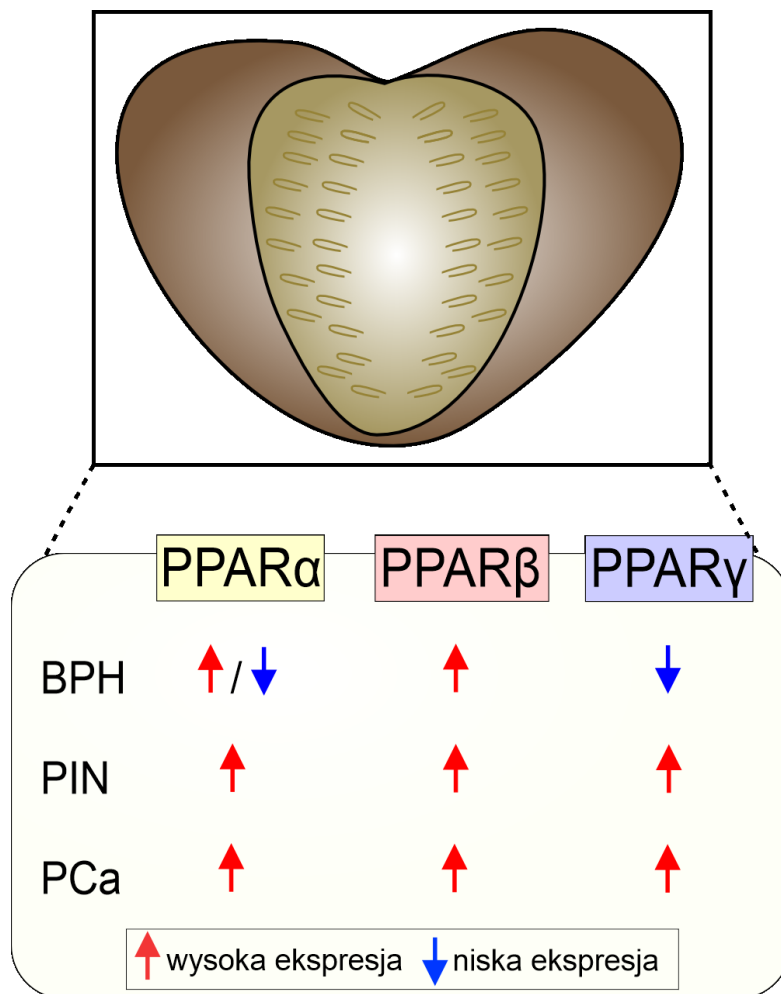
Prostata jest dodatkowym gruczołem męskiego układu rozrodczego, której zasadniczą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu pełnią komórki nabłonkowe o charakterze wydzielniczym, które są silnie androgenozależne. Produkują one część frakcji płynu nasiennego, mającego wpływ na zdolność poruszania się plemników i ich przygotowanie do zapłodnienia.

Receptory PPAR obecne są w przewodach wyprowadzających prostaty zbudowanych z komórek nabłonkowych wydzielniczych i podstawnych, a także w otaczającej je tkance zrębowej (Ryc. 5). Badania Segawy i wsp. (2002) wykazały w ludzkiej prostacie obecność silnie immunoreaktywnych białek PPAR α i PPAR β w komórkach zrębu oraz w komórkach nabłonkowych wydzielniczych i nabłonkowych podstawnych zdrowej prostaty (w warunkach fizjologicznych), łagodnym przerzucie prostaty (BPH, ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*), śródnabłonkowej neoplazji prostaty

(PIN, ang. *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*) uważanej za stan prekursorowy raka prostaty, a także w tkance raka prostaty (PCa, ang. *Prostate Cancer*) [38] (Ryc. 6). W przeciwieństwie, Cho i wsp. (2006) postulują, iż obniżona ekspresja PPAR α jest charakterystyczna dla BPH [39] (Rycina 6). Dodatkowo, dane literaturowe wskazują, że aktywacja PPAR α przez fibraty może obniżyć ryzyko rozwoju BPH [38,39]. Należy podkreślić, że wraz ze stopniem zaawansowania nowotworowego w prostacie ekspresja na poziomie białka PPARy wzrasta, co może sugerować jego istotną rolę w rozwoju i progresji raka [42] (Ryc. 6). W zdrowym nabłonku prostaty, PPARy odgrywa kluczową rolę we wzroście, przeżywalności, jak i różnicowaniu komórek, dlatego też wydaje się być potencjalnie dobrym supresorem nowotworowym. Wyniki uzyskane przez Escobar i wsp. (2009) wskazują, że rodzaj kwasów tłuszczowych spożywanych przez szczury istotnie wpływa na ekspresję PPARy oraz masę gruczołu krokowego. Analiza immunohistochemiczna oraz hybrydizacji typu western wykazały wzrost ekspresji PPARy oraz AR u szczurów karmionych smalcem oraz obniżenie ekspresji w grupie karmionej olejem lnianym. Dodatkowo, u osobników otrzymujących dietę bogatą w smalec zaobserwowano zwiększenie masy prostaty, któremu towarzyszy-



Rycina 5. Lokalizacja PPAR w przewodach wyprowadzających prostaty.



Rycina 6. Poziom ekspresji PPAR α , PPAR β i PPAR γ w stanach patologicznych prostaty.

ła hiperplazja nabłonka, zaś w grupie żywionej olejem lnianym prostata wykazywała istotnie mniejszą masę. Wyniki te sugerują, że kwasy tłuszczowe w diecie mogą wpływać na modulowanie masy prostaty, prawdopodobnie poprzez zmiany ekspresji receptorów jądrowych PPAR γ i AR, przy czym PPAR γ może być kluczowym czynnikiem łączącym skład diety ze stanem hormonalnym prostaty [43]. Obecność PPAR γ może również promować wzrost i rozwój nowotworu. Co istotne, PPAR γ w PCa ma dwa dobrze zbadane warianty splicingowe, PPAR γ 1 i PPAR γ 2, z których PPAR γ 2 ma dodatkowe 30 aminokwasów na N-końcu i wykazuje pięciokrotnie większą aktywność niezależną od ligandu [44]. Ahmad i wsp. (2016) w swoich badaniach prowadzonych na myszach pozbawionych supresora nowotworowego PTEN (ang. *Phosphatase and TENSin Homolog*) notowali wzrost ekspresji PPAR γ 1, co w konsekwencji przyspieszało proces nowotworzenia w prostacie i wzrost wagi guzów nowotworowych [45]. Dodatkowo, myszy te cechowała mniejsza przeżywalność oraz częściej rozwijały przerzuty, zarówno miejscowe, jak i do węzłów chłonnych miednicy, czy odległe – do płuc. Autorzy wykazali także, że wysoki poziom PPAR γ 1 silnie koreluje ze wzrostem syntezy lipidów, a mechanizm działania obejmuje kinazę serynowo-treoninową AKT3, ko-aktywator 1 α PPAR γ (PGC1 α , ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha*) oraz region utrzymania chromosomu 1 (CRM1,

ang. *Chromosomal Region Maintenance*), co reguluje biogenezę mitochondriów. Co ważne, znamieny wzrost poziomu PPAR γ prowadzi do wzrostu masy mitochondriów przekładając się na indukcję zaawansowania nowotworowego [46]. W przeciwieństwie, Jiang i wsp. (2004, 2010) wykazali, że knockout genu PPAR γ w komórkach nabłonka prostaty myszy prowadzi do rozwoju PIN niskiego stopnia, słabszego różnicowania komórek wydzielniczych oraz indukcji autofagii i stresu oksydacyjnego [44, 45]. Wiadomo też, że pioglitazon stosowany *in vivo* w modelu transgenicznego gruczolakoraka prostaty (TRAP, ang. *Transgenic Adenocarcinoma of the Prostate*) osłabia proliferację komórek guza oraz progresję PIN do PCa poprzez wpływ na inaktywację p38 MAPK i NF- κ B oraz zmniejszenie ekspresji Ki-67, GSK-3 β i cykliny D1 [49]. Również w badaniach *in vitro* prowadzonych na ludzkich komórkach nowotworowych prostaty LNCaP (AR-pozytywnych, wrażliwych na androgeny) i PC-3 (AR-negatywnych, niewrażliwych na androgeny) inkubacja z pioglitazonem skutkowała redukcją wzrostu komórek głównie na drodze inaktywacji ścieżki NF- κ B [49]. Dodatkowo, najnowsze dane literaturowe opublikowane przez Atas i wsp. (2025) wykazują istotnie zmniejszoną żywotność komórek nowotworowych prostaty linii 22RV1 (model raka prostaty opornego na kastrację) i PC3 po 72 godzinach inkubacji z podwójnym agonistą receptorów PPAR α / γ – tesaglitazarem oraz agonistą piogli-

tazonem w odniesieniu do kontroli [50]. Autorzy wykazali także wzrost ekspresji PPAR γ w komórkach PC3 z pan-agonistą PPAR bezafibratem i podwójnym agonistą tesaglitazarem w porównaniu do kontroli. Otrzymane wyniki mogą świadczyć o istotnym potencjale antynowotworowym agonistów nowej generacji w prostatie.

Z uwagi na powyższe dane literaturowe, rola PPAR γ w rozwoju PCa wydaje się być ściśle zależna od poziomu ekspresji innych supresorów nowotworowych, czy białek, odpowiedzialnych za kontrolowanie procesu onkogenezy. Różnice te mogą być jeszcze bardziej złożone w kontekście kancerogenezy z uwagi na obecność różnych wariantów PPAR γ . Co ważne, badania *in vivo* wykazały, że u myszy PPAR γ 1 przyczyniał się do zmniejszenia aktywności transkrypcyjnej AR, podczas gdy PPAR γ 2 zwiększał aktywność transkrypcyjną AR [51]. Z kolei, podanie myszom warfaryny (antagonisty witaminy K) skutkowało hamowaniem sygnalizacji przez PPAR γ , co w konsekwencji hamowało sygnalizację przez AR [52]. Obserwowana interakcja pomiędzy PPAR γ i AR wskazuje na pewne różnice w mechanizmie działania izoform PPAR γ 1 i PPAR γ 2. Badania Olokpa i wsp. (2016) prowadzone na ludzkich liniach komórek nowotworowych prostaty posiadających AR: vCAP wrażliwych na kastrację oraz C4-2 opornych na kastrację, dowiodły iż stosowanie dihydrotestosteronu (DHT, będącego agonistą AR) skutkuje znaczącym obniżeniem ekspresji PPAR γ zarówno na poziomie mRNA, jak i białka. Dodatkowo w komórkach C4-2, wyciszenie AR za pomocą siRNA lub zablokowanie działania AR jego antagonistami prowadziło do wzrostu ekspresji PPAR γ , jak również skutkowało zwiększeniem zdolności rozyglitazonu do hamowania proliferacji komórek [53]. Ponadto autorzy wykazali, że nadekspresja AR wywołana w komórkach PC-3 hamuje indukowany przez PPAR γ wzrost ekspresji transkryptu białka wiążącego kwasy tłuszczowe 4 (FABP4, ang. *Fatty Acid Binding Protein-4*) [53]. Wyniki te wskazują, że AR może skutecznie regulować metabolizm w komórkach prostaty, a także stymulować wzrost i przeżywalność komórek PCa poprzez hamowanie ekspresji FABP4. Opisane mechanizmy świadczą o istniejącej interakcji (*cross-talk'u*) pomiędzy PPAR γ oraz AR, która jest kluczowa w utrzymaniu metabolizmu i funkcji prostaty [25,49].

PODSUMOWANIE

Istnieją liczne badania na temat receptorów PPAR w szeregu chorób metabolicznych. Równie często badana jest ich rola w przebiegu stanów zapalnych. Jednak co istotne, do głównej funkcji PPAR należy kontrola gospodarki steroidowej organizmu, co świadczy, iż sygnalizacja, którą uruchamiają ma istotny wpływ na układ rozrodczy męski, w tym na prawidłowe funkcjonowanie jąder i prostaty oraz utrzymanie równowagi poziomu hormonów płciowych. PPAR pełnią zasadniczą rolę zarówno w utrzymaniu procesu spermatogenezy, jakości plemników, czy funkcji komórek nabłonkowych prostaty. Dodatkowo, dane literaturowe sugerują, że zaawansowane stadia PCa wydają się silniej zależeć od aktywności PPAR γ , dlatego też zmiany jego ekspresji w tkance nowotworowej mogą stanowić potencjalny marker wykrywania choroby na wczesnym etapie i/lub monitorowania przebiegu oraz skuteczności

leczenia. Z uwagi na powyższe, sygnalizacja przez PPAR γ wydaje się stanowić ważny cel terapeutyczny w PCa. Co więcej, potencjalne leki ukierunkowane na konkretne izoformy PPAR γ w komórkach PCa, mogą mieć istotny wpływ na modulację zaawansowania nowotworowego.

Dalsze zgłębianie molekularnych mechanizmów działania PPAR w układzie rozrodczym męskim może przyczynić się do poznania przebiegu niektórych patologii oraz opracowania metody ich leczenia, a dalsze badania powinny koncentrować się na próbach wdrożenia uzyskanej wiedzy do praktyki diagnostycznej oraz terapeutycznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Szydłowska A, Kurzyńska A, Kunicka Z, Bogacka I (2018) Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów w procesie nowotworzenia – fakty i kontrowersje. *Kosmos* 67(2): 361–373
2. Monrose M, Thirouard L, Garcia M, Holota H, De Haze A, Caira F, Beaudoin C, Volle DH (2021) New perspectives on PPAR, VDR and FXR α as new actors in testicular pathophysiology. *Mol Aspects Med* 78: 100886
3. Grygiel-Górniak B (2014) Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Nutritional and clinical implications – A review. *Nutr J* 13(1): 1–10
4. Amber-Vitos O, Chaturvedi N, Nachliel E, Gutman M, Tsfadia Y (2016) The effect of regulating molecules on the structure of the PPAR-RXR complex. *Biochim Biophys Acta* 1861(11): 1852–1863
5. Enayati A, Ghoghghnejad M, Roufogalis BD, Maollem SA, Sahebkar A (2022) Impact of phytochemicals on PPAR receptors: Implications for disease treatments. *PPAR Res* 2022: 4714914
6. Huang Q, Chen Q (2017) Mediating roles of PPARs in the effects of environmental chemicals on sex steroids. *PPAR Res* 2017: 3203161
7. Zhang J, Liu X, Xie XB, Cheng XC, Wang RL (2016) Multitargeted bioactive ligands for PPARs discovered in the last decade. *Chem Biol Drug Des* 88(5): 635–663
8. Yamashita S, Rizzo M, Su TC, Masuda D (2023) Novel selective PPAR α modulator pemafibrate for dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and atherosclerosis. *Metabolites* 13(5): 626
9. Takahashi H, Sanada K, Nagai H, Li Y, Aoki Y, Ara T, Seno S, Matsuda H, Yu R, Kawada T, Goto T (2017) Over-expression of PPAR α in obese mice adipose tissue improves insulin sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun* 493(1): 108–114
10. Grabacka M, Pierzchalska M, Płonka PM, Pierzchalski P (2021) The role of PPAR alpha in the modulation of innate immunity. *Int J Mol Sci* 22(19): 10545
11. Michalik L, Desvergne B, Tan NS, Basu-Modak S, Escher P, Rieusset J, Peters JM, Kaya G, Gonzalez FJ, Zakany J, Metzger D, Chambon P, Duboule D, Wahli W (2001) Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and PPAR β mutant mice. *J Cell Biol* 154(4): 799–814
12. Michalik L, Wahli W (2006) Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair. *J Clin Invest* 116(3): 598–606
13. Golubska M, Pauksztó Ł, Kurzyńska A, Mierzejewski K, Gerwel Z, Bogacka I (2024) PPAR beta/delta regulates the immune response mechanisms in the porcine endometrium during LPS-induced inflammation – An in vitro study. *Theriogenology* 226: 130–140
14. Paw M, Wnuk D, Madeja Z, Michalik M (2023) PPAR δ Agonist GW501516 suppresses the TGF- β -induced profibrotic response of human bronchial fibroblasts from asthmatic patients. *Int J Mol Sci* 24(9): 7721
15. Vitti M, Di Emidio G, Di Carlo M, Carta G, Antonosante A, Artini PG, Cimini A, Tatone C, Benedetti E (2016) Peroxisome proliferator-activated receptors in female reproduction and fertility. *PPAR Res* 2016: 4612306
16. Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E (2021) PPAR γ in metabolism, immunity, and cancer: Unified and diverse mechanisms of action. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 624112

17. Wagner N, Wagner KD (2020) The role of PPARs in disease. *Cells* 9(11): 2367
18. Dávila J, Li Q, Bagchi IC (2018) Genetic mouse models for female reproductive toxicology studies. *Compr Toxicol* 4: 470–494
19. Olia Bagheri F, Alizadeh A, Sadighi Gilani MA, Shahhoseini M (2021) Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in the regulation of fatty acid metabolism related gene expressions in testis of men with impaired spermatogenesis. *Reprod Biol* 21(4): 100543
20. Mousavi MS, Shahverdi A, Drevet J, Akbarinejad V, Esmaeili V, Sayahpour FA, Topraggaleh TR, Rahimizadeh P, Alizadeh A (2019) PPARs levels in spermatozoa of normozoospermic and asthenozoospermic men. *Syst Biol Reprod Med* 65(6): 409–419
21. Santoro M, De Amicis F, Aquila S, Bonofiglio D (2020) PPAR γ expression along the male genital system and its role in male fertility. *Hum Reprod* 35(9): 2072–2085
22. Thomas K, Sung DY, Chen X, Thompson W, Chen YE, McCarrey J, Walker W, Griswold M (2011) Developmental patterns of PPAR and RXR gene expression during spermatogenesis. *Front Biosci (Elite Ed)* 3(4): 1209–1220
23. Yao PL, Chen LP, Hess RA, Müller R, Gonzalez FJ, Peters JM (2015) Peroxisome proliferator-activated receptor-D (PPARD) coordinates mouse spermatogenesis by modulating extracellular signal-regulated kinase (ERK)-dependent signaling. *J Biol Chem* 290(38): 23416–23431
24. Gorowska-Wojtowicz E, Dutka P, Kudrycka M, Pawlicki P, Milon A, Plachno BJ, Tworzydło W, Pardyak L, Kaminska A, Hejmej A, Bilinska B, Kotula-Balak M (2018) Regulation of steroidogenic function of mouse Leydig cells: G-coupled membrane estrogen receptor and PPAR partnership. *J Physiol Pharmacol* 69(3): 04
25. Gorowska-Wojtowicz E, Duliban M, Kudrycka M, Dutka P, Pawlicki P, Milon A, Zarzycka M, Placha W, Kotula-Balak M, Ptak A, Wolski JK, Bilinska B (2019) Leydig cell tumorigenesis – implication of G-protein coupled membrane estrogen receptor, PPAR and xenoestrogen exposure. *Tissue Cell* 61: 51–60
26. Zhou L, Wang S, Cao L, Ren X, Li Y, Shao J, Xu L (2021) Lead acetate induces apoptosis in Leydig cells by activating PPAR γ /caspase-3/ PARP pathway. *Int J Environ Health Res* 31(1): 34–44
27. Olokpa E, Moss PE, Stewart LMV (2017) Crosstalk between the androgen receptor and PPAR γ signaling pathways in the prostate. *PPAR Res* 2017: 9456020
28. Collodel G, Moretti E, Marcucci C, Liguori L, Marchini D, Corsaro R, Centini G, Signorini C (2025) PPAR γ expression in human spermatozoa and its relationship with seminal F2-isoprostanes and resolvin D1 in the presence of varicocele and urogenital infections. *Biology (Basel)* 14(2): 137
29. Regueira M, Riera MF, Galardo MN, Pellizzari EH, Cigorraga SB, Meroni SB (2014) Activation of PPAR α and PPAR β/δ regulates Sertoli cell metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 382(1): 271–281
30. Garin-Shkolnik T, Rudich A, Hotamisligil GS, Rubinstein M (2014) FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues. *Diabetes* 63(3): 900–911
31. Liu LL, Xian H, Cao JC, Zhang C, Zhang YH, Chen MM, Qian Y, Jiang M (2015) PPAR γ signaling in human sperm physiology. *Asian J Androl* 17(6): 942–947
32. Akinola OB, Dosumu OO, Sanusi SA, Ajayi TF, Olajide TH (2015) Pioglitazone improves semen quality and testicular histomorphometrics with partial reversal of hyperglycaemia in diabetic rats. *Middle East Fertil Soc J* 20(4): 271–279
33. Harada Y, Tanaka N, Ichikawa M, Kamijo Y, Sugiyama E, Gonzalez FJ, Aoyama T (2016) PPAR α -dependent cholesterol/testosterone disruption in Leydig cells mediates 2,4-D-induced testicular toxicity in mice. *Arch Toxicol* 90(12): 3061–3071
34. Meneses MJ, Bernardino RL, Sá R, Silva J, Barros A, Sousa M, Silva BM, Oliveira PF, Alves MG (2016) Pioglitazone increases glycolytic efficiency of human Sertoli cells with possible implications for spermatogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 79: 52–60
35. Gorga A, Rindone GM, Regueira M, Pellizzari EH, Camberos MC, Cigorraga SB, Riera MF, Galardo MN, Meroni SB (2017) PPAR γ activation regulates lipid droplet formation and lactate production in rat Sertoli cells. *Cell Tissue Res* 369(3): 611–624
36. Hasan MM, El-Shal AS, Mackawy AMH, Ibrahim EM, Abdelghany EMMA, Saeed AA, El-Gendy J (2020) Combined low dose of pioglitazone and omega-3 ameliorates spermatogenesis and steroidogenesis in diabetic rats. *J Cell Biochem* 121(2): 1524–1540
37. Kotula-Balak M, Gorowska-Wojtowicz E, Milon A, Pawlicki P, Tworzydło W, Plachno BJ, Krakowska I, Hejmej A, Wolski JK, Bilinska B (2020) Understanding leydigoma: do GPER and PPAR regulate lipid metabolism and steroidogenesis in Leydig cell tumors? *Protoplasma* 257(4): 1149–1163
38. Segawa Y, Yoshimura R, Hase T, Nakatani T, Wada S, Kawahito Y, Kishimoto T, Sano H (2002) Expression of PPAR in human prostate cancer. *Prostate* 51(2): 108–116
39. Cho HJ, Kim DY, Kim JW, Yoo TK, Yang EK (2006) Downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α , PPAR γ , and phosphoglycerate mutase 2 in prostate cancer. *Korean J Urol*, 47(6): 661–666
40. Refaie MMM, Rifaai RA, Zenhom NM (2018) Role of PPAR- α agonist fenofibrate in the treatment of induced benign prostatic hyperplasia with dysplastic changes in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 32(6): 617–626
41. Lian X, Wang G, Zhou H, Zheng Z, Fu Y, Cai L (2018) Anticancer Properties of Fenofibrate: A Repurposing Use. *J Cancer* 9(9): 1527
42. Elix C, Pal S, Jones J (2018) The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in prostate cancer. *Asian J Androl* 20(3): 238–243
43. Escobar ELO, Gomes-Marcondes MCC, Carvalho HF (2009) Dietary fatty acid quality affects AR and PPAR γ levels and prostate growth. *Prostate* 69(5): 548–558
44. Hartley A, Ahmad I (2022) The role of PPAR γ in prostate cancer development and progression. *British Journal of Cancer* 128(6): 940–945
45. Ahmad I, Mui E, Galbraith L, Patel R, Tan EH, Salji M, Rust AG, Repisak P, Hedley A, Markert E, Loveridge C, van der Weyden L, Edwards J, Sansom OJ, Adams DJ, Leung HY (2016) Sleeping Beauty screen reveals Pparg activation in metastatic prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(29): 8290–8295
46. Galbraith LCA, Mui E, Nixon C, Hedley A, Strachan D, MacKay G, Sumpton D, Sansom OJ, Leung HY, Ahmad I (2021) PPAR-gamma induced AKT3 expression increases levels of mitochondrial biogenesis driving prostate cancer. *Oncogene* 40(13): 2355–2366
47. Jiang M, Shappell SB, Hayward SW (2004) Approaches to understanding the importance and clinical implications of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) signaling in prostate cancer. *J Cell Biochem* 91(3): 513–527
48. Jiang M, Fernandez S, Jerome WG, He Y, Yu X, Cai H, Boone B, Yi Y, Magnuson MA, Roy-Burman P, Matusik RJ, Shappell SB, Hayward SW (2010) Disruption of PPARgamma signaling results in mouse prostatic intraepithelial neoplasia involving active autophagy. *Cell Death Differ* 17(3): 469–481
49. Suzuki S, Mori Y, Nagano A, Naiki-Ito A, Kato H, Nagayasu Y, Kobayashi M, Kuno T, Takahashi S (2016) Pioglitazone, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonist, Suppresses Rat Prostate Carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 17(12): 2071
50. Atas E, Berchtold K, Schleder M, Prodinger S, Sternberg F, Pucci P, Steel C, Matthews JD, James ER, Philippe C, Trachtová K, Moazzami AA, Artamonova N, Melchior F, Redmer T, Timelthaler G, Pohl EE, Turner SD, Heidegger I, Krueger M, Resch U, Kenner L (2025) The anti-diabetic PPAR γ agonist Pioglitazone inhibits cell proliferation and induces metabolic reprogramming in prostate cancer. *Mol Cancer* 24(1): 1–26
51. Strand DW, Jiang M, Murphy TA, Yi Y, Konvinse KC, Franco OE, Wang Y, Young JD, Hayward SW (2012) PPAR γ isoforms differentially regulate metabolic networks to mediate mouse prostatic epithelial differentiation. *Cell Death Dis* 3(8): e361
52. Tew BY, Hong TB, Otto-Duessel M, Elix C, Castro E, He M, Wu X, Pal SK, Kalkum M, Jones JO (2017) Vitamin K epoxide reductase regulation of androgen receptor activity. *Oncotarget* 8(8): 13818–13831

53. Olokpa E, Bolden A, Stewart LV (2016) The Androgen Receptor Regulates PPAR γ Expression and Activity in Human Prostate Cancer Cells. *J Cell Physiol* 231(12): 2664–2672
54. Chen Y, Jimenez AR, Medh JD (2006) Identification and regulation of novel PPAR- γ splice variants in human THP-1 macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Gene Structure and Expression* 1759(1–2): 32–43
55. Zhou J, Wilson KM, Medh JD (2002) Genetic analysis of four novel peroxisome proliferator activated receptor- γ splice variants in monkey macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 293(1): 274–283

The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the male gonad and prostate

Ewelina Górowska-Wójtowicz^{1✉}, Maja Kudrycka^{2,3}

¹Department of Medical Physiology, Chair of Biomedical Sciences, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, Kraków

²Doctoral School of Exact and Natural Sciences, Jagiellonian University, Kraków

³Pharmacokinetics and Preliminary Toxicological Analysis Laboratory (PPTAL), Center for the Development of Therapies for Civilization and Age-Related Diseases CDT-CARD, Jagiellonian University Collegium Medicum, Kraków

✉corresponding author: ewelina.gorowska@uj.edu.pl

Key words: prostate, testis, PPAR, reproductive system, spermatogenesis, carcinogenesis.

ABSTRACT

So far, three types of peroxisome proliferator-activated receptors have been characterized: PPAR α , PPAR β (also known as δ) and PPAR γ , each characterized by different expression, localization and role. PPAR receptors regulate a number of processes, including lipid and glucose metabolism, adipogenesis and inflammation. This paper aims to explore and summarize the available literature data indicating their key role in maintaining the balance of sex hormone levels and the function of the male reproductive system. The involvement of PPAR in the male gonad has been demonstrated by their effect on the testis morphology as well as steroid formation (steroidogenesis), spermatozoa production (spermatogenesis) including its last stage – the transformation of spermatids into spermatozoa (spermiogenesis) and sperm motility. In the prostate, PPAR regulate lipid synthesis, mitochondrial biogenesis and the maintenance of prostate secretory functions. Disruption of PPAR signaling in the male gonad and prostate results in its structural and functional changes, which can even lead to carcinogenesis. Importantly, further exploration of the molecular mechanisms of PPAR action in the male reproductive system may contribute to understanding the course of certain pathologies and developing methods for their treatment.

