

GENERALITES SUR LES PPARS, DISTRIBUTION TISSULAIRE, REGULATION DE L'EXPRESSION, MUTATIONS

par

H. VIDAL¹

GENERALITES SUR LES PPARS

Classification des PPARs

Les récepteurs activés par les inducteurs de la prolifération des péroxysomes (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* ou PPAR) font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes, de la vitamine D et de l'acide rétinoïque [1, 2]. Les PPARs sont des facteurs de transcription qui sont activés par la liaison de certains acides gras et/ou de leurs métabolites lipidiques [1-4]. Ils pourraient ainsi jouer un rôle déterminant en signalant, au niveau de l'expression génique, un changement de l'apport nutritionnel et, en particulier, de sa composition lipidique. Activés par la fixation de leurs ligands, les PPARs forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide rétinoïque 9-cis (RXR) [5] et se fixent sur des éléments de réponse spécifiques au niveau du promoteur de leurs gènes cibles (fig. 1). Ces éléments de réponse sont généralement formés par la répétition directe du motif hexamérique de reconnaissance des récepteurs nucléaires espacés par 1 nucléotide.

FIG. 1. — Schéma du mécanisme d'activation des PPARs.

La famille des PPARs comprend trois membres distincts, désignés α , β et γ , chacun codé par un gène différent. D'un point de vue structural, les PPARs sont constitués, comme la plupart des autres récepteurs nucléaires, d'une structure en 6 domaines fonctionnels [6]. Ces domaines sont bien conservés pour les 3 types de PPARs indiquant qu'ils dérivent probablement d'un même gène ancestral. Chez l'homme, le gène de PPAR α est localisé sur le chromosome 22 (22q12) alors que celui de PPAR γ est sur le chromosome 3 (3p25). Le gène PPAR γ code pour 2 protéines, $\gamma 1$ et $\gamma 2$, issues de l'épissage différentiel de l'exon B et de l'utilisation de promoteurs distincts [7, 8]. Les protéines $\gamma 1$ et $\gamma 2$ diffèrent de 28 acides aminés à l'extrémité N-terminale (fig. 2).

FIG. 2. — Organisation du gène de PPAR γ .

Distribution tissulaire des PPARs

Une des particularités des PPARs est que les différentes formes présentent une expression tissulaire spécifique (fig. 3). Chez l'homme [9], PPAR α est la forme majoritaire dans le foie et, en terme d'ARNm, est exprimé à un niveau relativement faible dans les autres tissus. L'ARNm de PPAR β est retrouvé dans tous les tissus testés chez l'homme, suggérant une répartition ubiquitaire avec, peut-être, une expression plus importante dans le côlon par rapport aux autres tissus testés (fig. 3). Le même type de résultat a été retrouvé chez le rat adulte, chez qui l'ARNm de PPAR β serait un peu plus abondant dans les poumons et le rein que dans les autres organes [10]. PPAR γ , pour sa part, est exprimé principalement dans le tissu adipeux et le tractus gastro-intestinal, en particulier dans le côlon, alors qu'il est très faiblement représenté dans le foie ou le muscle squelettique [9]. Chez l'homme, PPAR $\gamma 1$ est la forme majoritaire, voire exclusive, de PPAR γ dans les tissus autres que le tissu adipeux. Dans le tissu adipeux, on trouve une expression

¹INSERM U449, Faculté de Médecine Laënnec, 69372 Lyon cedex 08.

significative de l'ARNm de PPAR γ 2 qui est quasiment indétectable dans les autres tissus humains testés [9]. PPAR γ 2 est donc la forme des PPARs spécifique de tissu adipeux. Cependant, il est important de noter que dans ce tissu, PPAR γ 1 reste la forme majoritaire des PPARs, représentant plus de 80 % des ARNm de PPAR γ [9].

FIG. 3. — Distribution tissulaire des ARNm des PPARs chez l'homme.

Ligands des PPARs

Différents acides gras sont capables de se lier et d'activer les PPARs [3, 4]. L'acide linoléique, par exemple, fait partie des meilleurs activateurs [11] et peut activer les 3 types de PPARs. Il a ensuite été clairement démontré que les eicosanoïdes, en particulier les prostaglandines des séries A, D et J, sont des activateurs des PPARs. Néanmoins, l'affinité de ces molécules est généralement faible (Kd de l'ordre de 10 μ M), suggérant que les véritables ligands naturels des PPARs sont peut-être des métabolites plus rares des eicosanoïdes [11]. Ainsi, en ce qui concerne PPAR γ , la prostaglandine 15-désoxy- $\Delta^{12,14}$ - PGJ2, issue de la série J, semble être un ligand plus efficace que ses précurseurs [12, 13]. Pour PPAR α , le leukotriène B4 [14], ainsi que le 8(S)-HETE (acide 8(S)-hydroxyeicosatétraénoïque) [4], issus de la voie de la lipoxygénase, ont été identifiés comme des ligands activateurs naturels. Concernant PPAR β , plusieurs acides gras polyinsaturés peuvent l'activer [3, 4, 15], et la prostaglandine I2 semble être un ligand très efficace.

Différents types de molécules chimiques sont capables de se lier et d'activer les PPARs. Parmi celles-ci, les inducteurs de la prolifération des péroxysomes (fibrates, esters de phtalate, herbicides) sont principalement des activateurs de PPAR α , en particulier à faibles concentrations [11, 16]. Certaines de ces molécules, comme le Wy-14,653, sont même considérées comme des agonistes spécifiques de PPAR α , bien qu'à forte dose, ils puissent aussi activer les autres PPARs. Concernant PPAR γ , une classe particulière de molécules, les thiazolidinediones, ont été identifiées comme des ligands très spécifiques et de relativement haute affinité (Kd d'environ 50 nM pour les plus efficaces) [17]. Les thiazolidinediones, comme la pioglitazone, la troglitazone ou la rosiglitazone, possèdent des propriétés antidiabétiques en améliorant la sensibilité à l'insuline [18, 19], suggérant donc fortement que PPAR γ pourrait jouer un rôle dans l'action de l'insuline et l'insulino-résistance. Concernant PPAR β , peu de ligands synthétiques ont été décrits. Récemment, le L165041 a été montré comme capable d'activer spécifiquement PPAR β [20]. Le traitement de souris diabétiques avec cette molécule n'entraîne pas de modification de la glycémie [21]. Enfin, il faut noter que plusieurs inhibiteurs de la cyclooxygénase comme l'indométhacine, l'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des ligands et des activateurs des 3 types de PPARs [22].

Autres mécanismes d'activation des PPARs

Il a été montré que PPAR α et PPAR γ peuvent être phosphorylés par les MAP kinases. Le site de phosphorylation est dans une séquence bien conservée dans les trois PPARs, suggérant que PPAR β pourrait aussi être phosphorylé. De façon intéressante, la phosphorylation augmente l'activité transcriptionnelle de PPAR α [23] et diminue celle de PPAR γ [24]. Une étude montre aussi que l'insuline pourrait entraîner la phosphorylation de PPAR γ en activant la voie des MAP kinases [25], faisant un lien de plus entre PPAR γ et l'action de l'insuline.

Enfin, il est important de noter que l'interaction avec les co-facteurs est un mécanisme fondamental de la régulation de l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires. Le nombre de cofacteurs identifiés croît de façon exponentielle. Plusieurs co-facteurs capables d'interagir avec les PPARs, en particulier PPAR γ , ont été mis en évidence [26, 27]. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas encore de donnée claire pour impliquer ces interactions en physiopathologie chez l'homme. Néanmoins, à cause de leur importance dans le contrôle de la transcription d'un gène, il est probable qu'elles jouent un rôle dans certaines maladies.

PRINCIPALES FONCTIONS BIOLOGIQUES DES PPARS

PPAR α

PPAR α participe principalement à la régulation du métabolisme lipidique au niveau hépatique. Le foie joue un rôle central dans le métabolisme des acides gras, en l'orientant, selon le contexte physiologique, vers leur incorporation dans les triglycérides qui pourront être sécrétés dans la circulation sous forme de lipoprotéines (VLDL) ou vers leur

dégradation par la voie de la β -oxydation. PPAR α intervient dans le contrôle de l'expression de la plupart des enzymes permettant la dégradation oxydative des acides gras [1]. L'activation de PPAR α par les fibrates entraînera donc une orientation du métabolisme des acides gras vers l'oxydation plutôt que la réestérification hépatique, concourant ainsi à une réduction des triglycérides plasmatiques. Chez l'homme, PPAR α diminue aussi l'expression de l'apolipoprotéine CIII [28] qui inhibe l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), l'enzyme qui catalyse l'hydrolyse des triglycérides circulants. Cet effet de PPAR α contribue aussi à la baisse de la triglycéridémie observée lors des traitements par les fibrates, en permettant une meilleure activation de la LPL. Enfin, l'utilisation par le foie (pour y être oxydés) des acides gras circulants est aussi augmentée par l'activation de PPAR α par un mécanisme mettant en jeu l'induction de l'expression de la FATP (*fatty acid transport protein*), qui facilite le passage trans-membranaire des acides gras libres, et de l'acyl CoA-synthase, qui catalyse leur acylation dans l'hépatocyte [29].

PPAR β

Les fonctions biologiques et les gènes cibles de PPAR β sont encore très mal connus. Plusieurs études suggèrent que ce récepteur nucléaire pourrait jouer un rôle dans les étapes précoces de la différenciation adipocytaire en permettant l'expression de plusieurs enzymes importantes en réponse aux acides gras, juste avant que l'adipocyte ne commence à accumuler les triglycérides [30, 31]. Les mêmes auteurs indiquent aussi que l'activation de PPAR β serait cruciale pour permettre l'expression de PPAR γ , qui est un acteur majeur de la différenciation terminale de l'adipocyte [31]. Cependant, comme PPAR β est exprimé de façon ubiquitaire, il est probable qu'il exerce aussi d'autres fonctions en réponse aux acides gras dans les autres tissus. Des études réalisées dans notre laboratoire indiquent que PPAR β pourrait jouer un rôle dans la régulation par les acides gras polyinsaturés de l'expression de la protéine découplante UCP-2 dans le muscle squelettique chez l'homme [32]. Comme UCP-2 est impliqué dans le contrôle de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [33, 34] et que PPAR β et UCP-2 sont fortement exprimés dans des tissus et cellules où la production de ROS est importante (poumon, macrophages, intestin), il est possible que PPAR β participe aux mécanismes de protection, par exemple lors de l'oxydation des acides gras qui génère des ROS en grandes quantités.

PPAR γ

À la différence de PPAR β , les fonctions de PPAR γ commencent à être bien connues. Ainsi, il est désormais clairement établi qu'en tant que facteur de transcription il participe de façon majeure au contrôle de la différenciation adipocytaire [35]. La surexpression de PPAR γ dans des fibroblastes ou des myoblastes en culture est en effet capable d'entraîner leur différenciation en adipocytes [36, 37]. D'autre part, l'inactivation du gène de PPAR γ se traduit par une absence de tissu adipeux chez les souris [38]. Dans les adipocytes matures, PPAR γ intervient aussi dans la régulation de l'expression des gènes importants du métabolisme lipidique comme l'acyl-Co synthase, la LPL, la FATP ou la protéine de liaison des acide gras aP2 [2, 39]. Ces résultats indiquent clairement, qu'en plus de son rôle dans l'adipogenèse, PPAR γ est important pour le maintien du métabolisme lipidique et les fonctions de l'adipocyte mature.

La découverte que les thiazolidinediones (TZD) sont en fait des ligands de PPAR γ dont elles stimulent l'activité transcriptionnelle [17] a conduit à impliquer PPAR γ dans l'insulino-résistance. En effet, les résultats obtenus, tant chez l'animal que chez l'homme, montrent clairement que des molécules dérivées de la famille des TZD (troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone) sont capables de corriger de façon significative l'insulino-résistance *in vivo* [18, 19]. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer comment l'activation de PPAR γ par les TZD pouvait améliorer l'insulino-résistance [2, 39]. Ces hypothèses ne sont pas exclusives l'une par rapport à l'autre. L'activation de PPAR γ entraînant la différenciation des adipocytes et le stockage des acides gras dans le tissu adipeux, s'accompagne donc d'une baisse des lipides circulants, ce qui permet une augmentation de la sensibilité à l'insuline du muscle. L'augmentation du poids et du tissu adipeux des animaux traités avec des TZD est en faveur de cette hypothèse. Une autre possibilité est que l'activation de PPAR γ modifie l'expression et la sécrétion de protéines de l'adipocytes telles que la leptine ou le TNF α , qui pourraient avoir un rôle dans l'insulino-résistance. Bien que peu de données soient en faveur d'un tel mécanisme chez l'homme, on ne peut pas exclure que l'adipocyte produise d'autres facteurs, encore non identifiés, sous le contrôle de PPAR γ . Enfin, il est possible que des gènes codant des protéines impliquées dans l'action de l'insuline soient des gènes cibles de PPAR γ et que leur activation transcriptionnelle par les TZD augmente directement l'action de l'insuline dans les cellules. En accord avec cette hypothèse, nous avons démontré que l'activation de PPAR γ par la rosiglitazone entraîne une augmentation de l'expression du gène de la sous-unité régulatrice p85 de la PI-3 kinase dans les adipocytes humains [40] (fig. 4). L'induction de l'expression de ce gène clé de la signalisation intracellulaire de l'insuline s'accompagne d'une augmentation de l'activité de la PI-3kinase, de la PKB et de l'effet antilipolytique de l'insuline dans les cellules.

FIG. 4. — Augmentation de l'expression du gène de la p85 α PI3-kinase dans les adipocytes humains traités avec la rosiglitazone.

Les adipocytes isolés ont été traités pendant 6 heures avec la rosiglitazone (10^{-6} M) (barres noires) ou le milieu seul (barres blanches). Les concentrations des ARNm du récepteur de l'insuline (IR), du premier substrat du récepteur de l'insuline (IRS-1), de la sous-unité régulatrice p85 α de la PI3-kinase, du transporteur de glucose Glut 4 et de la lipase hormono-sensible (HSL) ont été déterminées par RT-PCR compétitive.

* $p < 0,02$ pour 6 expériences différentes.

L'existence d'une relation directe entre PPAR γ et l'action de l'insuline repose aussi sur plusieurs résultats importants qui montrent que l'insuline peut moduler l'activité transcriptionnelle de PPAR γ par phosphorylation [25] et surtout que l'insuline contrôle l'expression du gène de PPAR γ dans les adipocytes humains [41]. Il est donc probable que PPAR γ est un des acteurs du mécanisme d'action de l'insuline dans les adipocytes.

Plus récemment, un rôle de PPAR γ dans l'inflammation et l'athérosclérose a été postulé. L'expression de PPAR γ a été en effet mise en évidence dans la rate, les monocytes humains et dans les cellules précurseurs de la moelle osseuse. L'expression de PPAR γ est fortement induite dans les macrophages activés de rat et le traitement par une TZD inhibe la production induite de marqueurs de l'activation [42]. Dans les monocytes humains activés, les agonistes de PPAR γ inhibent aussi la production de cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL-1 et IL-6 [43]. Ces effets pourraient être impliqués dans l'athérosclérose, au niveau de la plaque d'athérome où les produits des macrophages activés (MMP-9, gélatinase B, IL-1 et TNF α) jouent un rôle important. PPAR γ pourrait donc avoir un rôle protecteur en contrôlant l'expression des produits des macrophages activés [44]. Néanmoins, ces données sont encore préliminaires et doivent être confirmées par des études in vivo chez l'homme.

Enfin, plusieurs études récentes suggèrent que PPAR γ pourrait avoir un rôle dans l'induction de l'apoptose [45] et que cette fonction pourrait être utilisée pour lutter contre la prolifération de certaines cellules cancéreuses qui expriment fortement PPAR γ (côlon, prostate) [46, 47].

POLYMORPHISMES GENETIQUES DES PPARS ET PATHOLOGIES

La recherche et l'étude des mutations des gènes codant les PPARs ont porté principalement sur PPAR γ , car son rôle clé dans la différenciation adipocytaire et dans l'insulino-résistance en fait un gène candidat de l'obésité et/ou du diabète de type 2 [2]. Plusieurs polymorphismes ont été décrits dans la séquence codante du gène de PPAR γ . Le plus étudié est une substitution proline/alanine en position 12 de l'exon B. Cette mutation est spécifique de la forme PPAR γ 2. Il s'agit d'un polymorphisme fréquent (de 10 à 16 % de la population) qui, globalement, bien que les résultats soient très contradictoires suivant les études, ne semble pas associé à l'obésité, à l'insulino-résistance ou au développement du diabète de type 2 [48, 49, 50]. Un polymorphisme silencieux dans l'exon 6 (C T) a aussi été retrouvé avec une fréquence d'environ 14 % et associé avec la concentration plasmatique de leptine [51], suggérant qu'un polymorphisme de PPAR γ pouvait influencer sur la production de leptine par le tissu adipeux. Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans une autre étude [52].

Une mutation transformant la proline 115 en glutamine a été décrite chez 4 patients présentant une obésité morbide dans une population de 358 sujets incluant 121 obèses [53]. Cette mutation empêche la phosphorylation sur la sérine 114 résultant en une forme hyperactive de PPAR γ . La surexpression de la forme mutée entraîne une différenciation accélérée des adipocytes en culture et une plus importante accumulation de triglycérides dans les cellules [53]. Cependant, aucune des études suivantes, portant sur des cohortes plus importantes de sujets, n'a pu retrouver cette mutation dans les populations étudiées [54], suggérant donc la possibilité d'une erreur dans le travail initial.

Enfin, une étude récente de l'équipe de S. O'Rahilly a permis de mettre en évidence 3 mutations qui affectent de façon importante l'activité transcriptionnelle de PPAR γ [55]. Ces mutations, retrouvées sous forme hétérozygote chez 3 patients, sont associées à un diabète de type 2, une hypertension et une insulino-résistance sévère [55]. Ce travail permet donc de démontrer que PPAR γ joue un rôle dans ces troubles métaboliques chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCHOONJANS K, STAELS B, AUWERX J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 1996, *1302* : 93-109.
2. AUWERX J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*, 1999, *42* : 1033-1049.
3. FORMAN BM, CHEN J, EVANS M. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, *94* : 4312-4317.
4. KLIEWER SA, SUNDSETH SS, JONES SA et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptor α and γ . *Proc Natl Acad Sci*, 1997, *94* : 4318-4323.
5. KLIEWER SA, UMESONO K, NOONAN DJ et al. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptor. *Nature*, 1992, *358* : 771-774.
6. MANGELSDORF DJ, THUMMEL C, BEATO M et al. The nuclear receptor superfamily : the second decade. *Cell*, 1995, *83* : 835-839.
7. FAJAS L, AUBOEUF D, RASPE E et al. The human PPAR γ gene : organization, promoter analysis, and expression. *J Biol Chem*, 1997, *272* : 18779-18789.
8. ZHU Y, QI C, KORENBERG JR et al. Structural organization of mouse peroxisome-activated receptor γ gene : Alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR γ isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, *92* : 7921-7925.
9. AUBOEUF D, RIEUSSET J, FAJAS L et al. Tissue distribution and quantification of the mRNAs of the peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and liver X receptor (LXR α) in humans : no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes*, 1997, *46* : 1319-1327.
10. BRAISSANT O, FOUFFELLE F, SCOTTO C et al. Differential expression of peroxisome proliferator- activated receptors (PPARs) : Tissue distribution of PPAR- α , β , and γ in the adult rat. *Endocrinology*, 1996, *137* : 354-366.
11. YU K, BAYONA W, KALLEN CB et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem*, 1995, *270* : 23975-23983.
12. FORMAN BM, TONTONOV P, CHEN J et al. 15-Deoxy-D12,14 prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell*, 1995, *83* : 803-812.
13. KLIEWER SA, LENHARD JM, WILLSON TM et al. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 1995, *83* : 813-819.
14. DEVCHAND PR, KELLER H, PETERS JM et al. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1996, *384* : 39-43.
15. KREY G, BRAISSANT O, L'HORSET F et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisomes proliferator-activated receptors by co-activator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol*, 1997, *11* : 779-791.
16. KLIEWER SA, FORMAN BM, BLUMBERG B et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, *91* : 7355-7359.
17. LEHMANN JM, MOORE LB, SMITH-OLIVER TA et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ). *J Biol Chem*, 1995, *270* : 12953-12956.
18. OAKES ND, KENNEDY CJ, JENKINS AB et al. A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucoregulation in the rat. *Diabetes*, 1994, *43* : 1203-1210.
19. NOLAN JJ, LUDVIK B, BEERDSEN P et al. Troglitazone in obese subjects without diabetes. *N Engl J Med*, 1994, *331* : 1188-1193.
20. BERGER J, LEIBOWITZ MD, DOEBBER TW et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem*, 1999, *274* : 6718-6725.
21. LEIBOWITZ MD, FIEVET C, HENNUYER N et al. Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice. *FEBS Lett*, 2000, *473* : 333-336.
22. LEHMANN JM, LENHARD JM, OLIVER BB et al. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*, 1997, *272* : 3406-3410.
23. SHALEV A, SIEGRIST-KAISER CA, YEN PM et al. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha is a phosphoprotein : regulation by insulin. *Endocrinology*, 1996, *137* : 4499-4502.
24. HU E, KIM JB, SARRAF P, SPIEGELMAN BM. Inhibition of adipogenesis through MAP kinase- mediated phosphorylation of PPAR γ . *Science*, 1996, *274* : 2100-2103.
25. ZHANG B, BERGER J, ZHOU G et al. Insulin- and mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation and activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J Biol Chem*, 1996, *271* : 31771-31774.
26. PUIGSERVER P, WU Z, PARK CW et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 1998, *92* : 829-839.
27. GELMAN L, ZHOU G, FAJAS L et al. p300 interacts with the N- and C-terminal part of PPARgamma2 in a ligand-independent and -dependent manner, respectively. *J Biol Chem*, 1999, *274* : 7681-7688.
28. STAELS B, VU-DAC N, KOSYKH V et al. Fibrates down-regulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal Acyl Co-enzyme A Oxidase. *J Clin Invest*, 1995, *95* : 705-712.
29. MARTIN G, POIRIER H, HENNUYER N et al. Induction of the fatty acid transport protein 1 and acyl- CoA synthase genes by dimer-selective retinoids suggests that the peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimer is their molecular target. *J Biol Chem*, 2000, *275* : 12612-12618.
30. EZ-ZOUBIR A, BONINO F, AILHAUD G et al. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem*, 1995, *270* : 2367-2371.
31. BASTIE C, HOLST D, GAILLARD D et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor PPARdelta promotes induction of PPARgamma and adipocytes differentiation in 3T3C2 fibroblasts. *J Biol Chem*, 1999, *30* : 21920-21925.
32. CHEVILLOTTE E, RIEUSSET J, ROQUES M et al. The regulation of uncoupling protein - 2 (UCP-2) gene expression by n-6 polyunsaturated fatty acids in human skeletal muscle cells involves multiple pathways, including the nuclear receptor PPARbeta. *J Biol Chem*, 2001 (sous presse).

33. NEGRE-SALVAYRE A, HIRTZ C, CARRERA G et al. A role of uncoupling protein 2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation. *FASEB J*, 1997, *11* : 809-815.
34. RICQUIER D, BOUILLAUD F. The uncoupling protein homologues : UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J*, 2000, *345* : 161-179.
35. TONTONAZ P, HU E, GRAVES RA A et al. mPPAR γ 2 : tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev*, 1994, *8* : 1224-1234.
36. TONTONAZ P, HU E, SPIEGELMAN BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 1994, *79* : 1147-1156.
37. TEBOUL L, GAILLARD D, STACCINI L et al. Thiazolidinediones and fatty acids convert myogenic cells into adipose-like cells. *J Biol Chem*, 1995, *270* : 28183-28187.
38. ROSEN ED, SARRAF P, TROY AE et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell*, 1999, *4* : 611-617.
39. SPIEGELMAN BM. PPAR-gamma : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*, 1998, *47* : 507-514.
40. RIEUSSET J, AUWERX J, VIDAL H. Regulation of gene expression by activation of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ with rosiglitazone (BRL 49653) in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, *265* : 265-271.
41. RIEUSSET J, ANDREELLI F, AUBOEUF D et al. Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in human adipocytes. *Diabetes*, 1999, *48* : 699-705.
42. RICOTE M, LI AC, WILLSON TM et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, *391* : 79-82.
43. JIANG C, TING AT, SEED B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, *391* : 82-86.
44. MARX N, SUKHOVA G, MURPHY C et al. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma : differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol*, 1998, *153* : 17-23.
45. TAKAHASHI N, OKUMURA T, MOTOMURA W et al. Activation of PPARgamma inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cells. *FEBS Lett*, 1999, *455* : 135-139.
46. SARRAF P, MUELLER E, JONES D et al. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPARgamma. *Nat Med*, 1998, *4* : 1046-1052.
47. MUELLER E, SMITH M, SARRAF P et al. Effects of ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, *97* : 10990-10995.
48. RINGEL J, ENGELI S, DISTLER A, SHARMA AM. Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor gamma and diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, *254* : 450-453.
49. MANCINI FP, VACCARO O, SABATINO L et al. Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator- activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999, *48* : 1466-1468.
50. CLEMENT K, HERCBERG S, PASSINGE B et al. The Pro115Gln and Pro121Ala PPAR gamma gene mutations in obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, *24* : 391-393.
51. MEIRHAEGHE A, FAJAS L, HELBECQUE N et al. A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Hum Mol Genet*, 1998, *7* : 435-440.
52. KOCH M, RETT K, MAERKER E et al. The silent PPARgamma exon 6 CAC (His) CAT (His) polymorphism does not affect the plasma leptin levels in a collective of first degree relatives of type 2 diabetes patients from South West Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, *108* : 341-346.
53. RISTOW M, MULLER-WIELAND D, PFEIFFER A et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 953-959.
54. SHULDINER AR, NGUYEN W, KAO WH et al. Pro115Gln peroxisome proliferator-activated receptor- gamma and obesity. *Diabetes Care*, 2000, *23* : 126-127.
55. BARROSO I, GURNELL M, CROWLEY VE et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 1999, *402* : 880-883.