

CONTRÔLE DE LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE PAR LES PPARS

par

P. A. GRIMALDI

Par des effets modulateurs de l'expression de plusieurs gènes des métabolismes lipidique et glucidique et par des actions sur la différenciation de plusieurs tissus, parmi lesquels le tissu adipeux, les PPARs participent au contrôle de la balance énergétique chez le mammifère. L'intérêt des recherches sur ces facteurs de transcription est renforcé par la démonstration que leur activation par des agonistes spécifiques a des effets bénéfiques sur plusieurs pathologies liées à des désordres métaboliques. Ainsi, les fibrates exercent des effets correcteurs sur le métabolisme lipidique par l'activation de PPAR α [1]. L'activation de PPAR γ par les thiazolidinediones améliore la réponse à l'insuline chez les diabétiques de type 2 [2] et l'activation de PPAR δ augmente chez la souris db/db la composante HDL-cholestérol [3]. Certaines de ces actions semblent être la conséquence directe d'effets transcriptionnels des PPARs sur des gènes jouant des rôles clés dans le métabolisme. L'activation de PPAR α conduit à l'induction de plusieurs enzymes du catabolisme lipidique de plusieurs tissus et donc à des effets hypolipémiants [1]. Bien que les deux autres isoformes, PPAR γ et δ , puissent également avoir de tels effets discrets, ils ont aussi des actions plus générales sur la différenciation cellulaire. Les données récentes provenant de l'étude des phénotypes causés par l'inactivation de ces gènes illustrent les rôles des deux PPARs dans le contrôle du développement de plusieurs tissus. Les animaux PPAR γ -/- présentent des défauts majeurs du développement entraînant une létalité embryonnaire relativement précoce [4]. L'inactivation du gène PPAR δ n'est pas létale, mais provoque des diminutions de la taille et de la masse adipeuse et des défauts du développement du corps calleux et de la peau [5]. Ces observations confirment de nombreuses études qui avaient démontré que PPAR γ et PPAR δ jouent des rôles cruciaux dans la différenciation et, en particulier, dans la différenciation adipo-cytaire.

LE PROCESSUS DE DIFFERENCIATION ADIPOCYTAIRE

L'utilisation de modèles préadipocytaires provenant de cellules embryonnaires et adultes a permis une étude détaillée des mécanismes cellulaires et moléculaires de la conversion adipo-cytaire et la mise en évidence de facteurs impliqués dans sa régulation. La différenciation adipo-cytaire est un processus séquentiel. La première étape mène de l'adipoblaste, cellule non différenciée, au préadipocyte qui exprime les gènes précoces, parmi lesquels ceux des facteurs de transcription C/EBP (CAAT/enhancer binding protein) β et δ et PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) δ . Les préadipocytes subissent alors des mitoses post-confluentes, ou mitoses d'expansion clonale, nécessaires à l'expression des gènes de différenciation terminale. Cette dernière étape conduit à l'acquisition des fonctions caractéristiques de la cellule adipeuse, les capacités de synthétiser des triglycérides et de les hydrolyser en réponse à l'environnement hormonal. L'étape de différenciation terminale correspond à l'induction de plusieurs dizaines de gènes. Certains facteurs de transcription, tels PPAR γ , C/EBP α et ADD1 (*adipocyte determination and differentiation 1*), apparaissent au début de cette dernière étape de la différenciation [6, 7] (fig. 1). Ce modèle établi pour la différenciation des cellules en culture a été confirmé par des expériences réalisées pendant le développement du tissu adipeux chez la souris. Une des particularités du tissu adipeux est sa grande plasticité puisque l'on sait que le nombre de cellules adipeuses peut, tout au long de la vie, augmenter ou diminuer en fonction des conditions environnementales. Cette particularité n'est pas due uniquement à une variation de la quantité des lipides cellulaires, mais également à une modulation du nombre de cellules différenciées. Ainsi, pendant la mise en place de l'obésité induite chez l'animal adulte par un régime hyperlipidique, on distingue une phase précoce de prolifération des pré-adipocytes suivie d'une phase d'accumulation lipidique dans ces nouvelles cellules [8, 9].

De nombreux travaux ont également été consacrés à l'identification des facteurs qui participent aux contrôles de la différenciation adipo-cytaire. À l'heure actuelle, nous avons encore peu d'informations sur le contrôle de l'étape précoce de transition entre l'adipoblaste et le préadipocyte. Par analogie avec d'autres systèmes de différenciation, en particulier

IINSERM U470, Génétique Moléculaire de la Différenciation et du Développement, Centre de Biochimie, Parc Valrose, Faculté des Sciences, Université de Nice Sophia-Antipolis, 06108 Nice cedex 2.

avec le modèle myoblastique [10], on peut toutefois penser que l'engagement des adipoblastes dans la voie de différenciation nécessite un arrêt des cellules dans un état précis du cycle cellulaire et donc un équilibre entre les facteurs extérieurs et les acteurs cellulaires impliqués dans les contrôles positifs ou négatifs de la prolifération. L'étape suivante d'expansion clonale est probablement contrôlée par des facteurs mitogéniques spécifiques et est activée, comme nous le verrons plus loin, par les acides gras. Le contrôle de la différenciation terminale est mieux connu et met en jeu plusieurs hormones et plusieurs voies de signalisation. Ainsi, il a été montré que l'insuline, l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, les acides gras à chaîne longue et certaines prostaglandines jouent des effets déclencheurs ou amplificateurs de l'adipogenèse. Les actions de ces facteurs adipogéniques sont relayées, au niveau intracellulaire, par l'activation des protéines kinases C et A, la mobilisation de calcium et l'accumulation d'AMP cyclique [6, 7].

L'utilisation des modèles préadipocytaires a également permis l'étude des mécanismes qui président à l'activation transcriptionnelle des gènes du programme de différenciation. Deux familles de facteurs de transcription ont été particulièrement étudiées, la famille des C/EBPs et celle des PPARs. Même si leurs mécanismes d'action ne sont pas encore totalement élucidés, on sait qu'ils jouent, à des moments différents, des rôles cruciaux dans le contrôle des diverses étapes de la différenciation et qu'ils collaborent et dialoguent entre eux pour établir le phénotype terminal de la cellule adipeuse. La famille des PPARs a suscité un engouement particulier puisqu'il s'agit de récepteurs nucléaires pouvant être ciblés pour les approches pharmacologiques de lutte contre l'obésité et les désordres métaboliques.

FIG. 1. — Événements cellulaires et moléculaires de la différenciation des adipocytes.

Ce modèle, représentatif de la différenciation des préadipocytes Ob17, montre les cinétiques d'expression des facteurs de transcription qui contrôlent l'adipogenèse. Le jour 0 est le jour de confluence cellulaire. L'intensité de gris rend compte des niveaux d'expression des différents marqueurs en fonction de temps de différenciation.

PPAR γ , FACTEUR DE DIFFERENCIATION TERMINALE DES ADIPOCYTES

PPAR γ a d'abord été cloné à partir d'une banque ADNc de foie par un groupe qui recherchait les homologues murins des PPARs de xénope [11]. Le même récepteur nucléaire fut ensuite identifié comme l'un des facteurs de transcription impliqués dans l'expression du gène aP2, protéine cytoplasmique de liaison des acides gras, seul marqueur spécifique de la cellule adipeuse [12]. Comme cela avait été décrit pour le PPAR α , l'isoforme γ se fixe, sous la forme d'un hétérodimère avec le RXR (*retinoic X receptor*), à un élément de réponse appelé PPRE. Ces éléments PPRE ont été retrouvés dans les promoteurs de plusieurs gènes induits pendant la différenciation adipocytaire, tels aP2, FAT/CD36, phosphoenol pyruvate carboxykinase et lipoprotéine lipase [13]. Contrairement avec ce qui avait été affirmé, PPAR γ n'est pas spécifique de l'adipocyte. Il est particulièrement concentré dans les tissus adipeux blanc et brun, le placenta et les macrophages et se trouve à des niveaux moindres dans le cœur et l'intestin et d'autres tissus.

L'implication de PPAR γ dans le déclenchement de la différenciation terminale des adipocytes est maintenant établie de manière définitive. Il a tout d'abord été constaté que l'expression de ce facteur est induite pendant la différenciation adipocytaire, puis que les thiazolidinediones, agents adipogéniques très puissants, sont des ligands et des activateurs spécifiques de PPAR γ [14]. Plus encore, une corrélation stricte a été démontrée entre le pouvoir adipogénique de différentes thiazolidinediones et leur affinité pour ce récepteur nucléaire. Beaucoup d'efforts ont porté sur l'identification des agonistes naturels de PPAR γ . Bien que le débat ne soit pas clos, il semble établi que certains prostanoides, telle la 15 déoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandine J2 (15d-PGJ2), sont des ligands et des activateurs du récepteur [15] alors que les acides gras sont dépourvus de capacité d'activation directe de PPAR γ [16].

Les évidences directes du rôle différenciateur de PPAR γ proviennent d'expériences dites de gain ou de perte de fonction. Ainsi, l'expression forcée de PPAR γ dans des fibroblastes dépourvus de potentialité adipocytaire et le traitement de ces cellules par des agonistes puissants et spécifiques provoquent l'expression de l'ensemble des gènes de différenciation et l'adipogenèse [17]. Plus récemment, des approches de perte de fonction ont confirmé l'absolue nécessité du fonctionnement de PPAR γ pour l'adipogenèse. En effet, le traitement de préadipocytes par un antagoniste PPAR γ ou l'expression d'un dominant-négatif du récepteur bloquent la différenciation adipocytaire [18, 19]. Enfin, l'inactivation du gène PPAR γ a été réalisée chez la souris. Cette inactivation provoque une létalité embryonnaire relativement précoce empêchant une étude de la mise en place du tissu adipeux qui se produit après la naissance chez la souris. Toutefois, plusieurs évidences indirectes fortes suggèrent que l'abolition de l'expression du récepteur nucléaire s'accompagne de la perte de la capacité à former des cellules adipeuses blanches et brunes [4].

Puisque l'expression de PPAR γ et son activation par des ligands synthétisés dans plusieurs tissus sont des éléments suffisants pour promouvoir la différenciation adipocytaire, il faut imaginer que la transcription du gène PPAR γ est soumise à un contrôle strict pour éviter l'excès de cellules adipeuses dans l'organisme. Diverses études ont montré que l'induction du gène PPAR γ fait intervenir plusieurs facteurs de transcription qui servent de relais à des hormones et agents adipogéniques déjà identifiés (fig. 2).

FIG. 2. — Contrôle moléculaire de la différenciation adipocytaire.

Ce modèle présente les relations entre les différents protagonistes impliqués dans la régulation de l'adipogenèse et le rôle central joué par PPAR γ dans le contrôle de la différenciation terminale.

PPAR γ , CARREFOUR DES VOIES DE SIGNALISATION DE L'ADIPOGENESE

Régulation par les C/EBPs

Les C/EBPs sont des facteurs de transcription de la famille des *basic-leucine zipper* qui modulent l'expression de gènes impliqués dans les métabolismes lipidique et glucidique et qui participent au contrôle de la différenciation adipocytaire. Les isotypes C/EBP β et δ sont induits au stade préadipocytaire alors que C/EBP α est induite au début de la phase de différenciation terminale. De nombreuses évidences provenant d'expériences de gain et de perte de fonction ont conduit à un modèle dans lequel les C/EBP β et δ contrôlent l'expression de PPAR γ et de C/EBP α . [20]. Ainsi, l'expression forcée des C/EBP β et δ dans des fibroblastes provoque une différenciation adipocytaire avec l'expression de PPAR γ . De plus, un élément fonctionnel de réponse aux C/EBPs a été mis en évidence dans le promoteur du gène PPAR γ de souris [21]. Cet élément fixe les diverses C/EBPs, y compris l'isoforme tardive C/EBP α . Cette dernière observation suggère un dialogue possible entre C/EBP α et PPAR γ dans les cellules pleinement différenciées. On connaît encore mal les signaux extra-cellulaires qui activent l'expression ou la fonction des C/EBP β et δ . Toutefois, il a été suggéré que les activités de ces facteurs sont contrôlées par les glucocorticoïdes et l'élévation de la concentration en AMPc, deux des signaux adipogéniques identifiés depuis plusieurs années [22].

Régulation par ADD1 (adipocyte determination and differentiation 1)

Un autre facteur de transcription adipocytaire, appelé ADD1, a été également impliqué dans la régulation de l'expression et de l'activation de PPAR γ . ADD1 est un des membres de la famille des SREBPs (*sterol regulatory element binding proteins*), facteurs de transcription impliqués dans l'expression des gènes du métabolisme du cholestérol et de la lipogenèse. Dans la cellule hépatique, l'activité de ces facteurs est contrôlée de manière originale puisqu'ils sont localisés dans le réticulum endoplasmique et que l'absence de cholestérol provoque une coupure protéolytique qui leur permet de rejoindre le noyau pour y exercer leur fonction transcriptionnelle [23]. L'expression de ADD1 augmente au cours de la différenciation parallèlement à celle de PPAR γ . La transfection de cellules non préadipocytaires par un vecteur d'expression de ADD1 induit l'adipogenèse alors que celle d'un mutant "dominant-négatif" ADD1 inhibe la conversion adipocytaire des préadipocytes 3T3L1 [24]. Deux mécanismes, non exclusifs l'un de l'autre, ont été proposés pour expliquer l'effet différenciateur de ADD1. Tout d'abord, ADD1 pourrait être impliqué dans la synthèse d'activateurs endogènes de PPAR γ . Cette hypothèse est étayée par la démonstration que l'inhibition de différenciation des cellules 3T3L1 provoquée par le dominant-négatif de ADD1 est abolie par le traitement des cellules par des activateurs forts de PPAR γ . ADD1 contrôlant l'expression des gènes de la lipogenèse, on peut postuler que les cellules exprimant ce facteur de transcription synthétisent des acides gras particuliers donnant naissance à des activateurs endogènes de PPAR γ . Il a été de plus proposé que ADD1 agirait aussi comme régulateur de la transcription du gène PPAR γ dans les préadipocytes en culture [25]. L'un des éléments les plus intéressants de cette voie de régulation est la découverte récente du rôle déterminant de l'insuline dans le contrôle de l'activité de ADD1 [26]. Ceci permet donc de fournir une explication moléculaire aux effets adipogéniques de l'insuline par une modulation de l'activité de ADD1 conduisant à la modification du niveau d'expression de PPAR γ et/ou des contenus cellulaires en activateurs de PPAR γ dans les préadipocytes en voie de différenciation terminale.

PPAR δ , relais des effets adipogéniques des acides gras

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à l'explication des effets adipogéniques des acides gras à chaîne longue afin d'améliorer la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la mise en place des obésités induites par les régimes riches en lipides. Les expériences réalisées chez l'animal adulte ont montré que ce type d'alimentation provoque en quelques jours une prolifération de préadipocytes dormants et, en quelques semaines, une augmentation dramatique du nombre et de la taille moyenne des adipocytes [8]. L'utilisation de modèles cellulaires

nous a permis de montrer que les acides gras sont capables d'induire la prolifération et la différenciation des préadipocytes. Ces actions ne sont pas dues à l'augmentation de la disponibilité en substrat pour la synthèse de triglycérides, puisque le 2-bromoplamitate, qui n'est pas métabolisé dans les préadipocytes, est un excellent activateur [27]. Les acides gras n'étant pas des activateurs forts de PPAR γ [16], il est difficile d'impliquer ce récepteur nucléaire dans les effets adipogéniques de ces molécules. De plus, le fait que les acides gras exercent leurs effets adipogéniques pendant une fenêtre de temps correspondant à l'état préadipocytaire ne plaide pas pour une intervention directe de PPAR γ , car celui-ci est induit seulement pendant la phase de différenciation terminale. Nous avons proposé que PPAR δ , qui est exprimé dès le stade préadipocytaire et qui est activé par les acides gras à chaîne longue, pourrait être le relais de ces effets. Cette hypothèse a été vérifiée par la démonstration que l'expression forcée de PPAR δ dans des fibroblastes 3T3-C2 conduit à l'apparition d'une induction par les acides gras de plusieurs gènes du métabolisme lipidique et de celle du gène PPAR γ . L'exposition simultanée de ces cellules à des acides gras et à des activateurs de PPAR γ , 15d-PGJ2 ou thiazolidinediones, permet l'expression de l'ensemble du programme de différenciation et l'adipogenèse [28]. Ces résultats ont été récemment confortés par une approche de perte de fonction de PPAR δ par transfection de cellules préadipocytaires par un mutant dominant-négatif du récepteur nucléaire. En effet, en s'opposant à l'action de PPAR δ endogène, le récepteur mutant diminue notablement l'expression de PPAR γ , la différenciation de ces cellules et les effets adipogéniques des acides gras [29]. Ainsi, ces observations permettent de proposer un modèle dans lequel l'activation de PPAR δ par les acides gras provoquerait l'expression du gène PPAR γ . L'activation de ce dernier induirait alors la différenciation terminale et l'apparition de nouveaux adipocytes au sein du tissu adipeux. PPAR δ joue également un rôle central, indépendant de PPAR γ , sur le contrôle de la prolifération des préadipocytes en réponse aux acides gras. En effet, son expression forcée confère à des fibroblastes la capacité de répondre par une reprise de la prolifération cellulaire à un traitement par des acides gras. Cette réponse mitotique n'a pas encore d'explication au niveau moléculaire, mais elle dépend de l'activité transcriptionnelle de PPAR δ [30] et pourrait rendre compte de la phase hyperplasique qui survient dans le tissu adipeux des animaux soumis à un régime riche en lipides. Le modèle proposé ici d'activation en cascade des PPARs exprimés dans le préadipocyte et l'adipocyte ressemble à celui qui a été décrit pour les C/EBPs précoces et tardives dans les mêmes types cellulaires [20] (voir fig. 2).

Les observations expérimentales présentées plus haut plaident en faveur d'un rôle central de PPAR γ dans le déclenchement de la différenciation terminale des préadipocytes et permettent de comprendre comment plusieurs hormones et facteurs adipogéniques, en contrôlant l'expression de ce récepteur nucléaire, vont concourir à régler le nombre de cellules adipeuses lors de la mise en place du tissu ou à adapter la masse adipeuse à l'apport alimentaire. Toutefois, plusieurs questions restent sans réponse. La première de ces questions concerne le mode d'action de PPAR γ sur l'expression des très nombreux gènes du programme de différenciation terminale. En effet, les PPARs règlent la transcription en se fixant à des PPRE et il est peu vraisemblable que tous les gènes de différenciation terminale possèdent un tel élément de réponse aux PPARs. Une autre question très importante concerne le rôle des PPARs dans la différenciation de tissus autres que le tissu adipeux. L'étude des phénotypes engendrés par l'inactivation de PPAR γ ou de PPAR δ [4, 5] suggère que ces récepteurs nucléaires participent de manière beaucoup plus large au contrôle du développement. L'utilisation d'agonistes spécifiques et puissants des diverses isoformes PPARs illustrent également cette multiplicité d'action. Parmi les exemples les plus spectaculaires, on peut citer ceux qui sont exercés par les activateurs de PPAR γ et α sur l'expression des marqueurs de différenciation des kératinocytes [31] et sur la transdifférenciation des myoblastes qui met vraisemblablement en jeu PPAR δ et PPAR γ . Ce phénomène a été mis en évidence dans des myoblastes immortalisés et des cellules satellites provenant de muscle squelettique d'animaux jeunes. Dans ces modèles cellulaires, la différenciation débute après l'arrêt de la prolifération et mène, après quelques jours, à l'expression des gènes caractéristiques de la cellule musculaire et à l'acquisition de la morphologie classique du myotube. L'exposition de cellules non encore différenciées à des thiazolidinediones ou à des acides gras provoque une inhibition du processus de différenciation musculaire et l'expression d'un programme typique de différenciation adipocytaire [32]. Ces expériences réalisées *in vitro* ne permettent certainement pas de conclure que de tels phénomènes de transdifférenciation se produisent dans l'organisme. Toutefois, plusieurs pathologies cardiaques et musculaires sont caractérisées par l'invasion des tissus musculaires par des cellules adipeuses. À titre d'exemple, certaines arythmies cardiaques sont dues à une apparition de cellules adipeuses et à la disparition parallèle de cardiomyocytes dans le ventricule droit chez l'homme, suggérant que la transdifférenciation du myocyte en adipocyte peut survenir *in vivo* et conduire à des pathologies extrêmement graves [33]. Depuis, il a été montré que les thiazolidinediones provoquent également l'apparition d'adipocytes dans d'autres tissus, comme la moelle osseuse [34].

Comment expliquer ces effets globaux des PPARs et de leurs agonistes sur l'expression de programmes de différenciation différents ? Nous n'avons pas à l'heure actuelle de réponse définitive à cette question. Une hypothèse de travail intéressante est celle d'une action concertée des divers PPARs sur le contrôle du cycle cellulaire.

IMPLICATIONS DE PPAR γ ET DE PPAR δ DANS LE CONTROLE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE

L'engagement d'une cellule dans la différenciation terminale implique souvent l'arrêt de la prolifération dans un état très particulier du cycle cellulaire. Pour le myoblaste, cet état d'arrêt est caractérisé par un équilibre très fin et un dialogue entre des protéines de régulation positive ou négative de la prolifération et des facteurs dits de détermination, comme Myo D1 [10]. Pour le préadipocyte, la situation est plus complexe puisque l'arrêt de la prolifération, nécessaire à l'expression des marqueurs précoces, doit être suivi par une vague de mitoses d'expansion clonale. Ces mitoses doivent ensuite cesser pour permettre le déclenchement de la différenciation terminale [6]. Les C/EBPs participent au contrôle de ces phases de prolifération et de quiescence des préadipocytes. Les C/EBPs précoces, β et δ , seraient nécessaires au déroulement des mitoses d'expansion clonale alors que la C/EBP α , dont l'induction est plus tardive et contrôlée par les C/EBPs précoces, exercerait une action antimitotique et provoquerait ainsi l'arrêt de ces mitoses et la différenciation terminale [35].

Un schéma voisin pourrait être proposé pour le rôle des PPARs dans la régulation de la différenciation des adipocytes et d'autres types cellulaires par leur action sur le contrôle du cycle cellulaire. Comme la C/EBP α , PPAR γ exerce une activité antimitotique. Cette action anti-proliférative de ce PPAR est relayée par l'inhibition de l'activité de la protéine phosphatase 2A conduisant à l'inactivation du complexe E2F/DB par phosphorylation [36]. Cette action pourrait être l'une des explications moléculaires de l'effet bloquant des thiazolidinediones sur la progression de certaines tumeurs, comme celle du côlon [37]. À l'inverse, PPAR δ doit être considéré comme un activateur de la prolifération cellulaire. Ainsi, la surexpression et l'hyperactivité de PPAR δ dans les cellules précancéreuses du côlon est considérée comme une des causes de la perte du contrôle de prolifération et de la progression tumorale dans la polypose adénomateuse familiale humaine [38]. D'autre part, nous avons montré que l'expression forcée de PPAR δ dans des fibroblastes conduit à une prolifération post-confluente en réponse à un traitement par des acides gras, événement qui rappelle celui qui survient pendant l'expansion clonale des préadipocytes [30]. On peut donc supposer que PPAR δ et PPAR γ sont, avec les C/EBPs, des facteurs déterminants dans l'équilibre prolifération-différenciation qui préside à l'engagement et la progression des cellules précurseurs vers leur voie de différenciation terminale. La figure 3 schématise les effets antagonistes que PPAR δ et PPAR γ , d'une part, et les C/EBPs précoces et tardives, d'autre part, exercent sur le contrôle de la prolifération des préadipocytes pendant les phases d'expansion clonale et de différenciation terminale. De nombreux laboratoires s'intéressent à l'élucidation du mode d'action des PPARs sur la régulation du cycle cellulaire, du fait des applications possibles pour le traitement pharmacologique de certains cancers. L'identification des protéines dont l'expression est contrôlée par ces facteurs de transcription et la caractérisation de leurs effets moléculaires dans la régulation du cycle cellulaire pourraient apporter des enseignements précieux pour la compréhension des actions différenciatrices de ces facteurs nucléaires sur les préadipocytes et d'autres types cellulaires.

FIG. 3. — Rôles des PPARs et des C/EBPs dans le contrôle des mitoses d'expansion clonale des préadipocytes.

Les C/EBPs précoces et PPAR δ exercent des effets amplificateurs des mitoses d'expansion clonale et induisent l'expression de C/EBP α et de PPAR γ qui freinent les mitoses et provoquent la différenciation terminale.

CONCLUSION

Les PPARs, récepteurs nucléaires activés par les lipides, sont des acteurs importants du contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire et du développement. Les mécanismes d'action des PPARs et de leurs agonistes sur ces processus sont encore partiellement inconnus. Les recherches actives dans ce domaine devraient rapidement expliquer les mécanismes mis en jeu dans ces régulations et apporter des enseignements précieux sur les connaissances fondamentales sur les processus de différenciation. Ces connaissances pourraient également, d'une part, expliquer certains des effets bénéfiques des agonistes des PPARs et, d'autre part, permettre de prévoir certains effets néfastes de ces molécules. L'exemple des thiazolidinediones utilisées pour corriger la résistance à l'insuline illustre ce propos. Les données actuelles montrent que ces molécules ont des effets pharmacologiques très intéressants dans le traitement du diabète de type 2 et de certains cancers. Par contre, ces molécules pourraient exercer des effets potentiellement dangereux sur l'augmentation de la masse adipeuse et la transdifférenciation de cellules souches dans différents tissus. Ces différentes actions étant relayées par l'activation de PPAR γ , dont l'expression est beaucoup plus large que celle préalablement décrite, une stratégie visant à obtenir uniquement les effets bénéfiques de ces molécules paraît difficile à

mettre en œuvre. Dans le cas particulier des actions de ces molécules sur le diabète de type 2, on peut même penser que la diminution de la glycémie et l'amélioration de la réponse tissulaire à l'insuline sont des conséquences directes des effets adipogéniques des thiazolidinediones. En effet, il peut être proposé que l'apparition de nouvelles cellules adipeuses capables de métaboliser activement les glucides et les lipides serait en fait l'explication de l'action antidiabétique des thiazolidinediones.

La multiplicité des effets potentiels de l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes des PPARs sur la différenciation cellulaire impose donc une réflexion approfondie afin d'éviter des problèmes du développement ou de la régénération tissulaire.

bibliographie

1. MICHALIK L, WAHLI W. Peroxisome proliferator-activated receptors : three isotypes for a multitude of functions. *Cur Opin Biotechnol*, 1999, 10 : 564-570.
2. SPIEGELMAN BM. PPAR-gamma : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*, 1998, 47 : 507-514.
3. LEIBOWITZ MD, FIEVET C, HENNUYER N et al. Activation of PPAR δ alters lipid metabolism in db/db mice. *FEBS Lett*, 2000, 473 : 333-336.
4. LOWELL BB. PPAR γ : An essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell*, 1999, 99 : 239-242.
5. PETERS JM, LEE SST, LI W et al. Growth, adipose, brain and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor β (δ). *Mol Cell Biol*, 2000, 20 : 5119-5128.
6. AILHAUD G, GRIMALDI P, NEGREL R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Ann Rev Nutr*, 1992, 12 : 207-233.
7. MACDOUGALD OA, LANE MD. Transcriptional regulation of gene expression during adipose differentiation. *Ann Rev Biochem*, 1995, 64 : 345-367.
8. FAUST IM, JOHNSON PR, HIRSCH J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats : a new model of obesity. *Am J Physiol*, 1978, 235 : E278-E286.
9. SHILABEER G, LAU DC. Regulation of new fat cell formation in rats : the role of dietary fats. *J Lip Res*, 1994, 35 : 592-600.
10. PERRY RL, RUDNICK MA. Molecular mechanisms regulating myogenic determination and differentiation. *Front Biosci*, 2000, 5 : D570-D567.
11. ZHU Y, ALVAREZ K, HUANG Q et al. Cloning of a new member of the peroxisome proliferator- activated receptor gene family from mouse liver. *J Biol Chem*, 1993, 268 : 26817-26820.
12. TONTOZ P, GRAVES RA, BUDAVARI AJ et al. Adipocyte-specific transcription factor ARF6 is a heterodimeric complex of two hormone receptors, PPAR γ and RXR α . *Nucleic Acids Res*, 1994, 22 : 5628-5634.
13. MANGELSDORF DJ, EVANS RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell*, 1995, 83 : 841-850.
14. LEHMAN JM, MOORE LB, SMITH-OLIVIER TA et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J Biol Chem*, 1995, 270 : 12953- 12956.
15. FORMAN BM, TONTOZ P, CHEN J et al. 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell*, 1995, 83 : 803-812.
16. NAGY L, TONTOZ P, ALVAREZ JG et al. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ . *Cell*, 1998, 93 : 229-240.
17. TONTOZ P, HU E, SPIEGELMAN BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 1994, 79 : 1147-1156.
18. OBERFIELD JL, COLLINS JL, HOLMES CP et al. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 : 6102-6106.
19. GURNELL M, WENTWORTH JM, AGOSTINI M et al. A dominant-negative peroxisome proliferator- activated receptor gamma mutant is a constitutive repressor and inhibits PPAR γ -mediated adipogenesis. *J Biol Chem*, 2000, 275 : 5754-5759.
20. MANDRUP S, LANE MD. Regulating adipogenesis. *J Biol Chem*, 1997, 272 : 5367-5370.
21. CLARKE SL, ROBINSON CE, GIMBLE JM. CAAT/enhancer binding proteins directly modulate transcription from the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 promoter. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 240 : 99-103.
22. YEH WC, CAO Z, CLASSON M et al. Cascade regulation of terminal differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins. *Genes Dev*, 1995, 15 : 168-181.
23. BROWN MS, GOLDSTEIN JL. The SREBP pathway : regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*, 1997, 89 : 331-340.
24. ROSEN ED, WALKER CJ, PUIGSERVER P et al. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev*, 2000, 14 : 1293-1307.
25. FAJAS L, SCHOONJANS K, GELMAN L et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression by ADD1/SREBP1 : Implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol*, 1999, 19 : 5495-5503.
26. AZZOUT-MARNICHE D, BECARD D, GUICHARD C et al. Insulin effects on sterol regulatory-element- binding protein - 1c (SREBP1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem J*, 2000, 350 : 380-393.
27. AMRI EZ, AILHAUD G, GRIMALDI PA. Fatty acids as signal transducing molecules : Involvement in the differentiation of preadipose to adipose cells. *J Lip Res*, 1994, 35 : 930-937.
28. BASTIE C, HOLST D, GAILLARD D et al. Expression of PPAR δ promotes induction of PPAR γ and adipocyte differentiation in 3T3C2 fibroblasts. *J Biol Chem*, 1999, 274 : 21920-21925
29. BASTIE C, LUQUET S, HOLST D et al. Alterations of peroxisome proliferator-activated receptor δ activity affect fatty acid-controlled adipose differentiation. *J Biol Chem*, 2000, 275 : 38768-38773.

30. JEHL-PIETRI C, BASTIE C, GILLOT I et al. PPAR δ mediates the effects of long-chain fatty acids on post-confluent cell proliferation. *Biochem J*, 2000, 350 : 93-98.
31. VAMECQ J, LATRUFFE N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet*, 1999, 354 : 141-148.
32. 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.
33. FONTAINE G, FONTALIRAN F, HEBERT JL et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med*, 1999, 50 : 17-35.
34. GIMBLE JM, ROBINSON CE, WU X et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol*, 1996, 50 : 1087-1094.
35. TANG QQ, LANE MD. Role of C/EBP homologous protein (CHOP-10) in the programmed activation of CEBP β during adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 : 12446-12450.
36. ALTIOK S, XU M, SPIEGELMAN BM. PPAR γ induces cell cycle withdrawal : inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down-regulation of PP2A. *Genes Dev*, 1997, 11 : 1987-1998.
37. SARRAF P, MUELLER E, JONES D et al. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR γ . *Nat Med (NY)*, 1999, 4 : 1046-1052.
38. HE TC, CHAN TA, VOGELSTEIN B et al. PPAR δ is an APC-regulated target of non steroidal anti- inflammatory drugs. *Cell*, 1999, 99 : 335-345.