

De nouveaux activateurs des membres de la superfamille des récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription dont les ligands sont des molécules hydrophobes, souvent lipidiques : les hormones stéroïdes, thyroïdiennes, la vitamine D, la dioxine et d'autres xénobiotiques à chaîne hydrocarbonée. De nouveaux récepteurs orphelins, c'est-à-dire encore dénués de ligands et de fonction connus, ont été détectés en grand nombre ces dernières années. Naturellement, les recherches les concernant s'attachent à l'étude de ces fonctions et de ces ligands. C'est par des expériences d'inactivation génique par recombinaison homologe que l'on aborde le plus aisément certains aspects fondamentaux de la fonction physiologique de ces molécules. La recherche de ligands, souvent menée par – ou en collaboration avec – des firmes pharmaceutiques, part souvent du fractionnement d'extraits lipidiques tissulaires qui se sont révélés actifs dans des tests de stimulation *ex vivo*. Le principe de ces tests, dont il existe de nombreuses variations, est de transférer dans des cellules en culture une molécule d'ADN hybride codant pour un domaine connu de liaison à l'ADN et le domaine présumptif de liaison du ligand du récepteur étudié, en même temps qu'une construction test dans laquelle un gène dont l'expression est facile à analyser est placé sous la dépendance de sites de fixation du domaine de liaison utilisé. La liaison d'un ligand au récepteur hybride doit entraîner sa fixation à ses éléments cibles et l'activation transcriptionnelle du gène test. C'est selon ce principe que l'équipe de David Man-

gelsdorf (Dallas, TX, USA) vient de montrer qu'un récepteur orphelin dénommé LXR α était activé par des molécules lipidiques appartenant à la voie du métabolisme des stérols. Les molécules actives sont toutes des oxystérols qui appartiennent à trois voies métaboliques différentes : la conversion du lanostérol en cholestérol ; la synthèse des hormones stéroïdes ; et la synthèse des acides biliaires [1]. Le récepteur LXR α pourrait donc jouer un rôle important dans la régulation de ces trois voies métaboliques, en fonction de la concentration intracellulaire de certains de leurs intermédiaires.

Par ailleurs, les PPAR représentent un autre sous-groupe de la superfamille, caractérisés par leur réponse aux proliférateurs péroxysomaux (PPAR = *peroxisome proliferator activated receptor*). Il existe trois types de PPAR, dénommés PPAR α , PPAR β/δ ou FAAR et PPAR γ (*m/s* n° 3, vol. 8, p. 294). Les PPAR γ et β/δ sont impliqués dans la différenciation des adipocytes, quoique leurs rôles respectifs restent légèrement controversés (*m/s* n° 4, vol. 11, p. 625). Deux activateurs/ligands du PPAR γ ont été identifiés : la prostaglandine PGI₂ et les substances antidiabétiques de la famille des thiazolidinediones. En revanche, les ligands du PPAR α restaient inconnus. La fonction de cette molécule, fortement exprimée dans le foie, semble principalement de stimuler le catabolisme des acides gras à longues chaînes dégradés par les voies de l' ω - et de la β -oxydation. PPAR α intervient probablement également dans la détoxification hépatique de xénobiotiques. Le leuco-

triène B₄ (LTB₄) est un puissant médiateur de l'inflammation qui dérive du métabolisme de l'acide arachidonique. La dégradation du LTB₄ semble se faire principalement dans le foie et est stimulée par les activateurs des ω - et β -oxydations. On pouvait donc se demander si LTB₄ n'était pas lui-même un activateur de l' ω -oxydation microsomale et de la β -oxydation peroxysomale impliquées dans sa dégradation au niveau du foie. L'équipe de Walter Wahli (Lausanne, Suisse), en collaboration avec celle de Frank Gonzalez (Bethesda, ND, USA) démontre que tel est bien le cas : LTB₄ active le pouvoir transactivateur du PPAR α sur des constructions géniques témoins contrôlées par des éléments de réponse aux PPAR (PPRE, c'est-à-dire *peroxisome proliferator activated receptor*). De plus, LTB₄ stimule les gènes de l' ω -oxydation et de la β -oxydation et est lui-même un ligand de PPAR α , avec une constante de dissociation de l'ordre de 90 nM [2]. Cette affinité du récepteur de PPAR α pour LTB₄ semble même supérieure à celle pour l'hypolipémiant expérimental Wyl4643, un activateur puissant de ce récepteur. Les souris déficientes en PPAR α créées par recombinaison homologe des deux allèles de ce gène ont une réponse inflammatoire prolongée à LTB₄. Ce leucotriène reconnaît évidemment un autre récepteur relayant son pouvoir inflammatoire. Par conséquent, un récepteur membranaire, appartenant probablement à la famille des récepteurs couplés aux protéines G serait responsable de l'inflammation provoquée par LTB₄ alors que le

PPAR α interviendrait dans la limitation de cette réponse inflammatoire par stimulation de la dégradation du LTB₄ dans le foie, relayée par les voies de l' ω -oxydation microsomale et de la β -oxydation peroxyssomale. Il semble ainsi que les membres de la superfamille des récepteurs nucléaires constituent un vaste ensemble de protéines

régulatrices adaptées au contrôle de l'économie des cellules par des médiateurs lipidiques (ou au moins hydrophobes) d'origine extra- ou intracellulaire, certains d'entre eux étant des intermédiaires métaboliques.

1. Janowski BA, Willy PJ, Devi TR, Falck JR, Mangelsdorf DJ. An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR α . *Nature* 1996; 383: 728-31.

2. Devchand PR, Keller PJ, Peters JM, Vasquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR α -leukotriene B₄ pathway to inflammation control. *Nature* 1996; 384: 39-43.

A.K.



7^e appel d'offres Sidaction destiné aux chercheurs cliniciens et fondamentalistes

Fondation pour la Recherche Médicale

Le Comité Scientifique SIDA a lancé 6 appels d'offres en Juin 94, octobre 94, janvier 95, juillet 95, janvier 96, avril 96, qui ont permis de financer plus de 320 projets de recherche et près de 300 bourses

Le Comité Scientifique SIDA propose un nouvel appel d'offres non thématisé

Subventions

Les projets peuvent concerner tous les domaines de la recherche fondamentale, y compris les sciences sociales, mais également les domaines de la recherche clinique et thérapeutique.

L'aide à la recherche clinique, pour les services ou unités cliniques particulièrement impliqués dans la prise en charge des patients, sera également prise en compte.

Les projets déjà financés par l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (subventions) pourront être aidés dans un souci de complémentarité, en particulier au niveau des moyens en personnel.

Un petit nombre de projets concernant l'Afrique ou l'Asie du Sud Est pourra être retenu par le Comité Scientifique SIDA en accord avec le Comité Associatif.

Bourses

Elles sont destinées à des chercheurs français ou étrangers de niveau post-doctoral, des médecins ou pharmaciens se consacrant à la recherche clinique et thérapeutique, des statisticiens ou des informaticiens dont les projets intéressent le SIDA.

Elles pourront être également attribuées à des étudiants dans leur dernière année de thèse et nécessitant une bourse de soudure.

Ces bourses sont accordées pour un an, renouvelable un an. Elles peuvent être renouvelées, exceptionnellement, pour une 3^e année.

Des stages de durée limitée (1 à 3 mois) de chercheurs français à l'étranger pourront également être financés.

Un rapport scientifique sera demandé au terme de la bourse.

Les dossiers peuvent être obtenus exclusivement sur demande écrite (courrier ou fax) à l'adresse suivante :



Fondation pour la Recherche Médicale
Appel d'offres SIDACTION
54, rue de Varenne – 75335 PARIS – Cedex 07
Fax : 01 44 39 75 99