

Régulation transcriptionnelle du métabolisme du cholestérol

Carole Brendel
Jean-Charles Fruchart
Johan Auwerx
Kristina Schoonjans

Si les stérols et le cholestérol en particulier sont indispensables à la fonction de la cellule et au développement embryonnaire, un excès de cholestérol peut être toxique au niveau cellulaire et conduire à des affections athérosclérotiques au niveau des vaisseaux. Il est donc particulièrement utile de pouvoir contrôler de façon efficace son homéostasie. La concentration intracellulaire de cholestérol est réglée par plusieurs mécanismes : (1) un rétrocontrôle négatif de l'expression de gènes nécessaires à sa biosynthèse et à son captage qui implique le facteur de transcription ADD-1/SREBP ; (2) la stimulation de l'expression de gènes permettant son utilisation qui met en jeu un nouveau groupe de récepteurs hormonaux nucléaires (LXR, SF-1...). L'identification de ces facteurs de transcription activés par les stérols et la compréhension de leur fonction ouvrent de nouvelles voies de recherche du métabolisme lipidique, ainsi que des perspectives cliniques et thérapeutiques dans les domaines de l'endocrinologie.

ADRESSES

C. Brendel : étudiante en thèse. J.C. Fruchart : directeur de l'Unité 325 Inserm. J. Auwerx : directeur de recherche au Cnrs. K. Schoonjans : chercheur postdoctoral. Inserm U. 325, Unité de recherche sur les lipoprotéines et l'athérosclérose, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, 59019 Lille Cedex, France.

Le cholestérol est un élément indispensable à la vie de la cellule. Cependant, il peut devenir nocif en cas d'accumulation excessive. Sa concentration est donc strictement maintenue dans un intervalle étroit par un mécanisme complexe de contrôle transcriptionnel représenté sur la figure 1.

Lorsque la cellule a accumulé trop de cholestérol, l'excès est converti en esters de cholestérol ou en oxystérols, les oxystérols étant les précur-

seurs des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes. Ces dérivés du cholestérol sont des molécules de signalisation importantes qui modulent l'activité de nombreux facteurs de transcription afin de limiter l'accumulation excessive de cholestérol. Le *Tableau 1* récapitule de façon non exhaustive l'ensemble des données connues à l'heure actuelle sur les facteurs de transcription impliqués dans l'homéostasie du cholestérol. Une première voie régulatrice diminue la néosynthèse et le captage

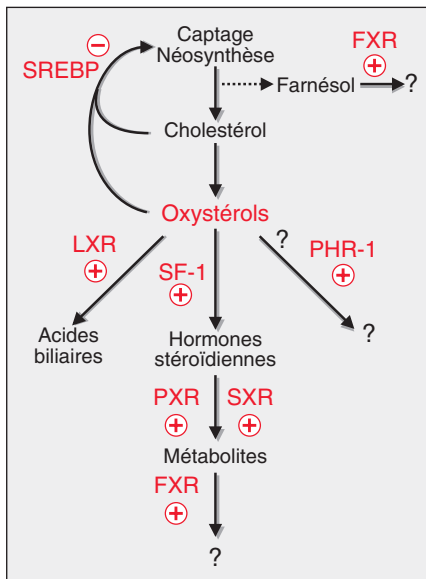


Figure 1. **Régulation de l'homéostasie du cholestérol.** Les deux mécanismes principaux de contrôle de la concentration de cholestérol sont représentés. La partie supérieure du schéma illustre le rétrocontrôle négatif transmis par la protéine SREBP qui, lorsque la quantité de stérols intracellulaires est trop importante, ne subit plus de clivage protéolytique activateur et n'augmente pas la biosynthèse ni le captage du cholestérol. La partie inférieure présente la stimulation en aval de l'utilisation du cholestérol par les récepteurs hormonaux nucléaires LXR, SF-1 et PHR-1. Le catabolisme des hormones stéroïdiennes, quant à lui, est activé par les récepteurs PXR, SXR et indirectement par le FXR. Le rôle exact du FXR et du PHR-1, un sous-type de SF-1, reste à élucider.

du cholestérol relayé par le récepteur LDL (lipoprotéine de faible densité) grâce à un mécanisme de rétrocontrôle négatif dépendant des stérols. Il est contrôlé par la protéine SREBP (*sterol response element binding protein*). Une seconde voie, récemment décrite, favorise l'utilisation du cholestérol en stimulant en aval son métabolisme, notamment la synthèse d'acides biliaires ou d'hormones stéroïdiennes. Cette voie est modulée par des récepteurs nucléaires activés par divers oxystérols, le LXR (*liver X receptor*) et le SF-1 (*steroidogenic factor-1*). La découverte récente de nouveaux récepteurs nucléaires activés par des précurseurs ou des produits de dégradation du cholestérol renforce l'hypothèse de l'existence d'un sous-groupe croissant de facteurs impliqués dans l'activation du catabolisme du cholestérol.

ADD-1/SREBP: rétrocontrôle négatif du captage et de la production du cholestérol

Les protéines ADD-1 (*adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1*) de rat et SREBP (*sterol response element binding protein*) humaine sont des protéines homologues dont les ADNc ont été clonés indépendamment; elles ont été caractérisées comme étant des facteurs de transcription impliqués respectivement dans la régulation de la différen-

tiation des adipocytes et dans l'homéostasie du cholestérol (*m/s 1994, n° 6-7, p. 746*) [1-3]. Leur subtil mécanisme de régulation lié aux stérols a été brillamment élucidé dans le laboratoire de Michael Brown et Joseph Goldstein (pour une revue, voir [4]). Lorsque la concentration intracellulaire en stérols est faible, SREBP subit un clivage protéolytique activateur et déclenche l'expression de gènes cibles répondant aux stérols afin d'accroître l'approvisionnement de la cellule en cholestérol et en acides gras; si la concentration des stérols est trop importante, ce clivage n'a pas lieu et SREBP reste inactive [5, 6].

Les analyses de séquence ont révélé que ADD-1/SREBP appartient à la famille des facteurs de transcription bHLH-zip (*basic helix-loop-helix leucine zipper*). Les gènes codant pour plusieurs membres de la famille ADD-1/SREBP ont été clonés et caractérisés dans différentes espèces dont trois chez l'homme, SREBP-1a, SREBP-1c et SREBP-2 [6]. L'ADNc de la protéine ADD-1, qui est l'homologue de la protéine humaine SREBP-1c, a été cloné à partir d'une banque de tissu adipeux de rat et son produit identifié comme un régulateur clé de l'adipogenèse.

La protéine ADD-1/SREBP possède une double spécificité de liaison à l'ADN: elle est capable de se fixer à la fois sur un élément de réponse aux stérols (*sterol-regulatory element, SRE*) et sur des boîtes E désignées sous le

nom de *ADD-1 binding sequences* (ABS) [7]. Les premiers gènes cibles de SREBP à avoir été identifiés correspondent au gène de la protéine HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl CoA) synthase, une enzyme intervenant très tôt dans la voie de biosynthèse du cholestérol, et à celui du récepteur LDL, qui permet le transport du cholestérol [3]. De nombreux gènes cibles additionnels de ADD-1/SREBP nécessaires à la néosynthèse du cholestérol ont été découverts par la suite [8-10].

De multiples données récentes étayent l'hypothèse selon laquelle SREBP pourrait intervenir de surcroît dans le contrôle et la coordination des métabolismes du cholestérol et des acides gras [11-15].

Les récepteurs nucléaires LXR, SF-1, FXR, PXR et SXR: stimulation en aval du métabolisme du cholestérol?

Les récepteurs hormonaux nucléaires sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par diverses molécules de signalisation (ligands) telles que les stéroïdes, les rétinoïdes et les hormones thyroïdiennes. Le nombre de protéines possédant les caractéristiques structurales des récepteurs hormonaux nucléaires est en augmentation croissante, mais leurs ligands respectifs n'ont pas encore été identifiés. Ces protéines, nommées récepteurs orphelins, représentent des cibles potentielles pour de nouvelles molécules de transmission du signal.

Le LXR, le SF-1, le FXR ainsi que les facteurs PXR et SXR récemment découverts sont des récepteurs nucléaires activés par des précurseurs ou des métabolites du cholestérol. Cependant les rôles exacts du FXR et des nouveaux récepteurs identifiés restent encore mal connus [16-19]. L'élucidation complète de leurs fonctions permettra une meilleure compréhension de l'homéostasie du cholestérol d'une façon comparable à celle qui a permis d'établir un modèle pour la régulation du métabolisme des acides gras par les PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*) [20].

Tableau I

FACTEURS IMPLIQUÉS DANS LA RÉGULATION TRANSCRIPTIONNELLE DU MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

Facteur chez l'homme ¹ types ²	Sous-	Homologues	Activateurs	Principal lieu d'expression	Gènes cibles ³	Rôle
SREBP-1 (SREBP-1a, SREBP-1c)	SREBP-2	ADD-1 (rat) (homologue de SREBP-1c)	Carence en stérols intracellulaires	Foie/ Ubiquitaire	HMG-Co A synthase	Synthèse du cholestérol
					Récepteur des LDL	Transport du cholestérol
					HMG-Co A réductase/ Farnésyl diP synthase/ Squalène synthase	Néosynthèse du cholestérol
					Acétyl-Co A carboxylase/ Acide gras synthase	Métabolisme des acides gras
SF-1 (SF-1, ELP-1, ELP-2, ELP-3)	PHR-1	Ftz-F1 (xénope) mSF-1 (souris) Ad4BP (bovin)	Oxystérols	Gonades/ Glandes surrénales/ Placenta/ Hypophyse/ Noyau/ hypothalamique	Hydroxylases stéroïdiennes du cytochrome p450/ Aromatase/3 β -HSD/stAR/MIS/ Ocytocine/su α hormone glycoprotéique/su β hormone lutéinisante/DAX-1	Stéroïdogénèse/ Développement des gonades
LXRα	LXR β	RLD-1 (rat)	Oxystérols (24(S), 25 époxycholestérol)	Foie/Rein/ Intestin/Rate	CYP7A	Excrétion du cholestérol
?		FXR (souris)	Multiples (Farnésol, Rein/Foie Hormone juvénile III/ Métabolites des stéroïdes/Métabolites de plantes)		Inconnu	Inconnu
PXR		PXR-1 (souris)	Stéroïdes synthétiques/ Xénobiotiques	Foie/Intestin	CYP3A	Catabolisme des xénobiotiques?/ Élimination des stéroïdes?
SXR			Stéroïdes/ Xénobiotiques	Foie/Intestin	?	Catabolisme des xénobiotiques?/ Élimination des stéroïdes?

Les activateurs, les profils d'expression, les gènes cibles et les rôles cités sont ceux des facteurs humains. (1) Les noms entre parenthèses indiquent les différentes isoformes, c'est-à-dire les variants du facteur issus d'un même gène par épissage alternatif ou usage de promoteurs alternatifs. (2) Les sous-types sont des protéines homologues codées par des gènes différents. (3) Seuls les gènes cibles représentatifs sont mentionnés. 3 β -HSD (3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase), stAR (steroidogenic acute regulatory protein), MIS (Müllerian inhibiting substance, hormone anti-müllérienne). Les références sont indiquées dans le texte.

FXR

Le FXR (*farnesol X receptor*) de souris est le premier récepteur nucléaire appartenant à un eucaryote supérieur dont on a montré que son activité transcriptionnelle est modulée par des métabolites intermédiaires des stérols [16]. Ce récepteur, qui est fortement apparenté au récepteur de l'ecdysone de drosophile, est synthétisé au niveau du rein et, dans une moindre mesure, dans le foie. Il subit une hétérodimérisation avec le

récepteur RXR et se fixe à deux demi-sites séparés par une paire de bases et configurés de façon inversée (IR-1). Il a été montré que le FXR est activé par une multitude de molécules incluant le farnésol, l'hormone juvénile III, les métabolites hydroxylés en 3 α des stéroïdes provenant des glandes surrénales et une pléiade de métabolites dérivant de plantes. Le FXR semble donc être particulièrement peu exigeant quant à la spécificité de ses activateurs. Mis à part son rôle probable de régulateur-clé des

voies de transmission du signal activées par les métabolites intermédiaires des stérols, aucune fonction biologique concrète n'a pu encore lui être attribuée, probablement parce que des expériences de délétion du gène n'ont toujours pas été réalisées.

LXR

Il y a quelques années, le laboratoire de Magnus Pfahl (San Diego, CA, USA) isolait à partir d'une banque

d'ADN complémentaire de foie de rat un récepteur nucléaire possédant une activité transcriptionnelle constitutive, le RLD-1 [21]. Peu après, l'homologue humain était cloné par David Mangelsdorf (Dallas, TX, USA) qui le nomma LXR α (*liver X receptor*) [22]. Le LXR α est fortement exprimé dans le foie, le rein, l'intestin et la rate alors que des concentrations plus faibles sont détectables dans les glandes surrénales. Il s'est ensuite avéré qu'il existait un autre type de LXR, le LXR β apparenté aux récepteurs nucléaires NER, UR et OR-1 [23-25]. Les deux sous-types de LXR se fixent sous forme d'hétérodimères avec le RXR à des éléments de réponse au LXR (LXR-RE). Ces éléments de réponse consistent le plus souvent en une répétition directe de deux demi-sites de l'élément de réponse au récepteur hormonal séparés par 4 nucléotides (DR-4). Des études ont montré que les oxystérols, molécules intermédiaires des voies de synthèse des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes, sont des activateurs potentiels du LXR [17, 18]. La présence permanente de ces molécules dans la cellule explique en outre le caractère constitutif de l'activité de ce récepteur. Seul un groupe très restreint de métabolites du cholestérol sont des activateurs puissants du LXR. L'activateur le plus efficace du LXR correspond au 24(S), 25-époxycholestérol, un produit issu du squalène qui s'accumule dans le foie après un régime riche en cholestérol. Il a été récemment montré que le LXR α n'est pas uniquement activé d'une façon positive par certains oxystérols mais qu'il peut également être réglé d'une façon négative par le géranylgeraniol, un produit issu du métabolisme du mévalonate (les oxystérols dérivent également de ce métabolisme). Cette observation est très intéressante puisqu'elle montre pour la première fois qu'un récepteur nucléaire peut posséder à la fois des agonistes et des antagonistes naturels [26].

Des études récentes portant sur des souris déficientes en LXR α indiquent la possibilité que ce récepteur soit plus spécifiquement impliqué dans l'excrétion du cholestérol [27]. Les souris mutantes qui suivent un régime riche en cholestérol souffrent d'une hépatomégalie car elles ne

sont pas capables d'augmenter l'expression génique de l'enzyme 7 α -hydroxylase (CYP7A). Or cette enzyme est responsable de l'excrétion du surplus de cholestérol dans la bile. De surcroît, il a été montré que le gène de la 7 α -hydroxylase contient un élément de réponse DR4-LXR dans son promoteur [18, 22]. Le phénotype des souris mutantes pour LXR α décrit plus haut ainsi que l'identification d'un élément de réponse au LXR dans le gène réglant le taux de synthèse des acides biliaires constituent des éléments très en faveur d'un rôle de ce récepteur dans l'élimination du cholestérol par l'augmentation de l'expression génique des enzymes de la voie de biosynthèse des acides biliaires.

SF-1

La protéine SF-1 (*steroidogenic factor 1*) est également activée par les oxystérols (*m/s 1997, n° 10, p. 1199*) [19]. D'après des analyses fonctionnelles, ceux-ci seraient des activateurs particulièrement efficaces quand le groupe hydroxyle est en position 25, 26 ou 27, bien qu'une équipe ait montré récemment que le 25-hydroxycholestérol n'active pas SF-1 dans des cellules stéroïdogènes de souris [28].

Ce récepteur est un membre du sous-groupe des récepteurs nucléaires apparentés au récepteur de drosophile Ftz-F1 (pour une revue, voir [29]). Tout comme les autres membres de cette sous-famille, SF-1 se fixe sous forme d'un monomère sur un élément de réponse hexamérique prolongé (PyCA)AGGPyCPu (Py: pyrimidine, Pu: purine). Ce sous-groupe de récepteurs nucléaires possède une région basique conservée caractéristique connue sous le nom de boîte Ftz-F1 adjacente au motif de liaison à l'ADN qui contrôle la reconnais-

sance des trois premières bases PyCA de l'élément de réponse (*figure 2*).

La protéine SF-1 est exprimée très tôt au cours du développement embryonnaire, avant même le début de l'organogenèse [30, 31]. Chez l'adulte, ce facteur de transcription est localisé dans les gonades, les glandes surrénales, le placenta, les cellules gonadotropes de l'hypophyse et dans le noyau hypothalamique ventromédial. SF-1 compte parmi les récepteurs les plus étudiés et sa fonction biologique a été en grande partie élucidée par l'étude de souris déficientes pour ce gène [32, 33]. Ces animaux ne possèdent pas d'organes stéroïdogéniques et la différenciation sexuelle en mâle n'a pas lieu. Plusieurs gènes impliqués dans la stéroïdogénèse et le développement des gonades sont directement réglés par SF-1 (pour une revue, voir [29]). En outre, SF-1 contrôle aussi l'expression de gènes dont les produits règlent l'activité des niveaux supérieurs de l'axe hypophyse/hypothalamus/gonade. SF-1 est également impliquée dans la régulation de DAX-1 (*dosage sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenital critical region on the X-chromosome, gene 1*), un récepteur orphelin nécessaire au développement des glandes surrénales et du système reproducteur (*m/s 1997, n° 6-7, p. 906*), dont la région carboxy-terminale se comporte réciproquement comme un inhibiteur de l'action transcriptionnelle de SF-1 [34, 35].

Des analyses phylogénétiques ont révélé l'existence d'un sous-type de la protéine SF-1 de souris, le *liver receptor homolog 1* (LRH-1). Ces deux récepteurs sont codés par des locus différents probablement à la suite de la duplication d'un gène ancestral. Des homologues de la protéine de souris LRH-1 ont été identifiés dans plusieurs espèces, parmi lesquels le

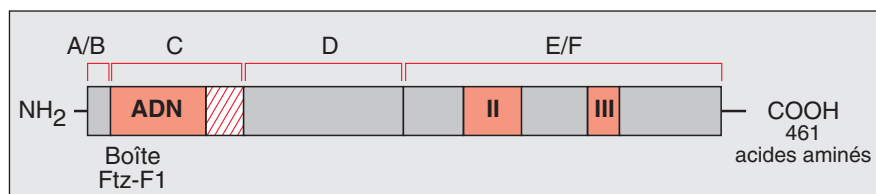


Figure 2. **Structure du récepteur nucléaire SF-1 humain.** Les domaines fonctionnels caractéristiques des récepteurs hormonaux nucléaires sont indiqués. La région C permet la liaison à l'ADN, la région D est une charnière et la région E/F est le domaine de fixation des ligands.

xenopus Ftz-F1 related orphan receptor (xFF1r) de xénope [36], le *fetoprotein transcription factor* (FTF) de rat [34] et le *pancreas homolog receptor* (PHR-1) humain [38].

Comme son nom l'indique, le LRH-1 est exprimé dans le foie de rat et de souris. La fonction des homologues de LRH-1 est encore mal connue à l'heure actuelle, mis à part le rôle-clé de la protéine FTF, un marqueur du développement précoce du foie, dans la régulation de l'expression de la protéine AFP (α -fetoprotein). L'expression précoce de la protéine FTF de rat, semblable à celle de la protéine de xénope FF1r qui apparaît dès le commencement de l'organogenèse, est en faveur d'un rôle régulateur du récepteur LRH-1 au cours du développement. Chez l'adulte, la fonction de ce sous-type de SF-1 reste une question en suspens...

Récepteurs récemment découverts

D'autres récepteurs hormonaux nucléaires potentiellement impliqués dans l'homéostasie du cholestérol peuvent encore être mentionnés. Il s'agit du PXR (*pregnane X receptor*) [39, 40] et du SXR (*steroid X receptor*) (source: *Keystone Symposium on Nuclear Receptor Gene Family*), récemment découverts, qui présentent de fortes homologies dans leurs domaines de fixation à l'ADN et de liaison de leurs ligands. Le BXR (*benzoate X receptor*) de xénope est un récepteur très semblable à ces deux protéines, mais il serait plus particulièrement impliqué dans la régulation du métabolisme des lipides et de la biosynthèse des triglycérides [41]. Le PXR humain et son homologue chez la souris, le PXR-1 sont de localisation hépatique et intestinale. Ils se fixent à l'ADN sous forme d'hétérodimères avec le RXR au niveau de demi-sites organisés en répétitions directes (DR-3) ou divergentes (ER-6). Le PXR humain est principalement activé par des stéroïdes synthétiques et certains xénobiotiques alors que le PXR-1 murin est fortement activé par les stéroïdes naturels comme la prégnénolone et la progestérone. Tous deux induisent l'expression de monoxygénases du cytochrome p450 (CYP3A) responsables de la détoxification cellulaire et de l'élimination des hormones stéroï-

* GLOSSAIRE *

LDL : low density lipoprotein ou lipoprotéine de faible densité.
ADD-1 : adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1.
SREBP : sterol response element binding protein.
LXR : liver X receptor.
SF-1 : steroidogenic factor 1.
LPL : lipoprotéine lipase.
FXR : farnesoid X receptor.
RXR : récepteur de l'acide 9-cis rétinolique.
PXR : pregnane X receptor.
SXR : steroid X receptor.

diennes. On peut donc supposer que le PXR s'avérera être un nouveau régulateur-clé de la concentration intracellulaire de cholestérol.

Le SXR (*steroid X receptor*) humain, également de localisation hépatique et intestinale, est activé par les stéroïdes et certains xénobiotiques, notamment des inducteurs du cytochrome p450. Cette protéine pourrait donc jouer tout comme le PXR un rôle dans l'élimination des xénobiotiques et dans le catabolisme des stéroïdes dans la cellule. Néanmoins, les activateurs identifiés jusqu'à présent sont synthétiques et il serait très utile de pouvoir déterminer quels sont les ligands naturels d'un tel récepteur pour pouvoir plus précisément en cerner la fonction.

La concentration de cholestérol intracellulaire est donc contrôlée par des facteurs modulant l'activité transcriptionnelle de gènes cibles variés qui interviennent dans la biosynthèse et le catabolisme du cholestérol. La mise en évidence de l'implication de nouveaux récepteurs hormonaux nucléaires dans cette régulation est actuellement au cœur de voies de recherche en pleine expansion. Une meilleure connaissance des cibles et du rôle des protéines et des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation du métabolisme lipidique s'avérera sans aucun doute déterminante pour l'élaboration de nouvelles molécules thérapeutiques; ces molécules seront destinées à traiter des maladies métaboliques liées à un dysfonctionnement du métabolisme du cholestérol en général et des maladies cardiovasculaires en particulier ■

RÉFÉRENCES

1. Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4753-9.
2. Briggs MR, Yokoyama C, Wang X, Brown MS, Goldstein JL. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of LDL receptor promoter. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence. *J Biol Chem* 1993; 268: 14490-6.
3. Wang X, Briggs MR, Hua X, Yokoyama C, Goldstein JL, Brown MS. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of LDL receptor promoter: II. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1993; 268: 14497-504.
4. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89: 331-40.
5. Kahn A. Régulation transcriptionnelle par le cholestérol: découverte de la protéine sensible, SCAP. *Med Sci* 1997; 13: 374-6.
6. Assouline L, Lambert M, Delvin E, Lévy E. Régulation de l'expression génique du récepteur LDL par les facteurs transcriptionnels. *Med Sci* 1998; 14: 729-35.
7. Kim JB, Spotts GD, Halvorsen YD, Shih HM, Ellenberger T, Towle HC, Spiegelman BM. Dual DNA binding specificity of ADD-1/SREBP1 controlled by a single amino acid in the basic helix-loop-helix domain. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2582-8.
8. Vallett SM, Sanchez HB, Rosenfeld JM, Osborne TF. A direct role for sterol regulatory element binding protein in activation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 12247-53.
9. Ericsson J, Jackson SM, Lee BC, Edwards PA. Sterol regulatory element binding protein binds to a cis element in the promoter of the farnesyl diphosphate synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 945-50.
10. Guan G, Dai PH, Osborne T, Kim JB, Shechter I. Multiple sequence elements are involved in the transcriptional regulation of the human squalene synthase gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 10295-302.
11. Lopez JM, Bennett MK, Sanchez HB, Rosenfeld JM, Osborne TF. Sterol regulation of acetyl coenzyme A carboxylase: a mechanism for coordinate control of cellular lipid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1049-53.
12. Bennet MK, Lopez JM, Sanchez HB, Osborne TF. Sterol regulation of fatty acid synthase promoter; coordinate feedback regulation of two major lipid pathways. *J Biol Chem* 1995; 270: 25578-83.
13. Magana MM. Two tandem binding sites for sterol regulatory element binding proteins are required for sterol regulation of fatty acid synthase promoter. *J Biol Chem* 1996; 271: 32689-94.

RÉFÉRENCES

14. Kim JB, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism. *Genes Dev* 1996; 10: 1096-107.
15. Shimano H, Horton JD, Hammer RE, Shimomura I, Brown MS, Goldstein JL. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *J Clin Invest* 1996; 98: 1575-84.
16. Forman BM, Goode E, Chen J, et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-93.
17. 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.
18. Lehmann JM, Kliewer SA, Moore LB, et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem* 1997; 272: 3137-40.
19. Lala DS, Syka PM, Lazarchik SB, Mangelsdorf DJ, Parker KL, Heyman RA. Activation of the orphan nuclear receptor steroidogenic factor 1 by oxysterols. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4895-900.
20. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 159-66.
21. Apfel R, Benbrook D, Lernhardt E, Ortiz MA, Salbert G, Pfahl M. A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone-responsive elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 7025-35.
22. Willy PJ, Umesono K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev* 1995; 9: 1033-45.
23. Shinar DM, Endo N, Rutledge SJ, Vogel R, Rodan GA, Schmidt A. NER, a new member of the gene family encoding the human steroid hormone nuclear receptor. *Gene* 1994; 147: 273-6.
24. Song C, Kokontis JM, Hiipakka RA, Liao S. Ubiquitous receptor: a receptor that modulates gene activation by retinoic acid and thyroid hormone receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10809-13.
25. Teboul M, Enmark E, Li Q, Wikström AC, Pelto-Huikko M, Gustafsson JA. OR-1, a member of the nuclear receptor superfamily that interacts with the 9-cis-retinoic acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2096-100.
26. Forman BM, Ruan B, Chen J, Schroepfer GJ, Evans RM. The orphan nuclear receptor LXR α is positively and negatively regulated by distinct products of mevalonate metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10588-93.
27. Peet DJ, Turley SD, Ma W, Janowski BA, Lobaccaro JM, Hammer RE, Mangelsdorf DJ. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR α . *Cell* 1998; 93: 693-704.
28. Mellon SHBS. 25-Hydroxycholesterol is not a ligand for the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1 (SF-1). *Endocrinology* 1998; 139: 3026-9.
29. Parker KL, Schimmer BP. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev* 1997; 18: 361-77.
30. Ikeda Y, Shen WH, Ingraham HA, Parker KL. Developmental expression of mouse steroidogenic factor 1, an essential regulator of the steroid hydroxylases. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 654-62.
31. Saez J, Durand P. Rôle du facteur SF-1 dans le développement des gonades et des surrénales, et dans la stéroïdogénèse. *Med Sci* 1994; 10: 1315-7.
32. Sadvovsky Y, Crawford PA, Woodson KG, Polish JA, Clements MA, Tourtelotte LM, Simburger K, Milbrandt J. Mice deficient in the orphan receptor steroidogenic factor 1 lack adrenal glands and gonads but express P450 side chain-cleavage enzyme in the placenta and have normal embryonic serum levels of corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10939-43.
33. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 1994; 77: 481-90.
34. Vilain E, Guo W, Zhang YH, McCabe ER. DAX1 gene expression upregulated by steroidogenic factor 1 in an adrenocortical carcinoma cell line. *Biochem Mol Med* 1997; 61: 1-8.
35. Ito M, Yu R, Jameson JL. DAX-1 inhibits SF-1-mediated transactivation via a carboxy-terminal domain that is deleted in adrenal hypoplasia congenita. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 1476-83.
36. Ellinger-Ziegelbauer H, Hihi AK, Laudet V, Keller H, Wahli W, Dreyer C. Ftz-F1-related orphan receptors in *Xenopus laevis*: transcriptional regulators differentially expressed during early embryogenesis. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 2786-97.
37. Galarneau L, Paré JF, Allard D, Hamel D, Lévesque L, Tugwood JD, Green S, Bélanger L. The α -fetoprotein locus is activated by a nuclear receptor of the Drosophila Ftz-F1 family. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3853-65.
38. Becker-André M, André E, DeLamarter JF. Identification of nuclear receptor mRNAs by RT-PCR amplification of conserved zinc-finger motifs. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194: 1371-9.
39. Kliewer SA, Moore JT, Wade L, et al. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell* 1998; 92: 73-82.
40. Lehmann J, McKee D, Watson M, Willson T, Moore J, Kliewer S. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *J Clin Invest* 1998; 102: 1016-23.
41. Blumberg BKH, Bolado J Jr, Chen H, Craig AG, Moreno TA, Umesono K, Perlmann T, De Robertis EM, Evans RM. BXR, an embryonic orphan nuclear receptor activated by a novel class of endogenous benzoate metabolites. *Genes Dev* 1998; 12: 1269-77.

Remerciements

Nous remercions vivement le Dr Steven Kliewer pour les résultats non publiés dont il nous a fait part, Anne-Marie Lefebvre pour les précieuses informations qu'elle nous a communiquées concernant les conférences du Keystone Symposium on Nuclear Receptor Gene Family qui a eu lieu du 28 mars au 3 avril 1998 à l'Incline Village, Nevada (États-Unis), ainsi que Laurent Gelman pour les conseils et l'attention qu'il a portés à cette synthèse. Les travaux du laboratoire des auteurs ont été subventionnés par l'Inserm, l'Institut Pasteur de Lille et l'ARC.

TIRÉS À PART

K. Schoonjans.

Summary

Transcriptional regulation of cholesterol metabolism

Sterols and cholesterol in particular are lipids that have been studied exhaustively in view of their vital role in diverse cellular functions. Recently, it has been recognized that cholesterol is not only an essential component for the formation of membranes and the synthesis of steroid hormones and bile acids, but also is a key molecule in caveolae formation and embryonic development. Intracellular cholesterol can be derived exogenously from the plasma *via* receptor-mediated uptake or endogenously *via de novo* biosynthesis. However, as a consequence of the toxic effects of excess cholesterol in the cell and the well established contribution of hypercholesteremia to atherosclerotic diseases, it is of most importance to control cholesterol homeostasis as efficiently as possible. Until now, the regulation of the content of intracellular cholesterol was thought to be predominantly achieved by a feedback mechanism controlling a variety of genes involved in cholesterol biosynthesis and cholesterol uptake. The key factor in this process is a basic helix loop helix – leucine zipper protein, designated ADD-1/SREBP, a transcription factor activated by a cholesterol – dependent proteolytic system. Only recently, a new group of nuclear hormone receptors has been discovered that control the activation of diverse pathways involved in the utilisation of cholesterol. These receptors, including LXR, SF-1, FXR, and the recently identified receptors PXR and SXR, are activated by cholesterol intermediates or derivatives. The identification of sterol-activated nuclear receptors opens up a whole new area in the lipid and endocrinology research field. A better comprehension of the mechanism of action and the physiological role of these receptors will undoubtedly contribute to find new therapeutic ways in the treatment of metabolic disorders linked to an aberrated cholesterol metabolism.



VOIES RESPIRATOIRES ET VIRUS

Vendredi 26
et samedi 27 mars 1999
Le Palais des Congrès de Paris

Vendredi 26 mars 1999

9 h 30-10 h 30 ATELIERS

Angines : Traitements courts - Les tests de dépistage rapide du SABH F. Boucherat de la Roque/H. Portier
Otitis : Impact des résistances bactériennes - Conséquences thérapeutiques R. Cohen/P. Berche
Bronchopneumopathies chroniques : Bénéfices de la chirurgie endosinusienne M. Murris/E. Serrano

11 h 00-12 h 00 ATELIERS

- Apprentissage du tympan F. Denoyel/M. Boucherat
- ♦ **organisé avec le soutien des laboratoires SmithKline Beecham**
- Infections chroniques des voies respiratoires :
imagerie des sinus « expliquée aux pneumologues » G. Bensimon
- Prise en charge des infections des voies respiratoires basses :
des recommandations européennes aux recommandations françaises G. Huchon
F. Trémolières

12 h 15-13 h 30 SYMPOSIUM SATELLITE organisés par « Pasteur Mérieux MSD »

« Le pneumocoque, faut-il encore en parler ? »

15 h 00-16 h 30 SÉANCE THÉMATIQUE

Actualités des infections virales des Voies Respiratoires I

Présidents : G. Huchon - P. Narcy - J.M. Decazes

- Épidémiologie et physiopathologie de l'infection bactérienne postvirale J.C. Pechère
- La grippe : le risque pandémique. Mutations virales. Nouveaux virus J.C. Manuguerra
- Le virus respiratoire syncytial (VRS) aux âges extrêmes P. Scheinmann/P. Veyssier

17 h 00-18 h 30 SÉANCE THÉMATIQUE (suite)

Actualités des infections virales des Voies Respiratoires II

- Diagnostic virologique rapide H. Fleury
- Chimiothérapie antivirale J.L. Vildé
- Le rôle de l'immunothérapie curative et préventive des infections virales Ph. Reinert

18 h 30-20 h 00 SYMPOSIUM SATELLITE organisé par les « Produits Roche »

Samedi 27 mars 1999

9 h 00-10 h 00 ATELIERS PRATIQUES

- Sinusites de l'enfant : une réalité ? Diagnostic clinique et radiologique M. François/J.M. Treglia
- ♦ **organisé avec le soutien des Laboratoires SmithKline Beecham**
- L'approche allergologique au cours des infections et pseudo-infections ORL A. Didier
- Le nez, le rhinopharynx et le larynx au cours de la fibroscopie bronchique J.M. Klosssek/D. Stoll
- Chirurgie endosinusienne par microdébrideur assisté par ordinateur R. Véricel

10 h 00-11 h 00 TABLE RONDE

Contamination et désinfection des fibroscopes et matériel d'examen au quotidien

Présidents : Gilles Brucker - Bruno Housset

- La réalité du risque bactériologique M.H. Nicolas-Chanoine
- La réalité du risque viral L. Bocquet
- Les normes E. Bouvet
- Débat : Pneumologie/ORL P. Baldeyrou/A. Queyroux

11 h 30-12 h 45 SYMPOSIUMS SATELLITES

12 h 45-13 h 45 CONFÉRENCE : ÉPIDÉMIE ET SOCIÉTÉS

Secrétariat scientifique : Pierre Gehanno, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Service d'ORL
Paul Leophonte, Hôpital Toulouse-Rangueil, Service de Pneumologie
Yves Mouton, Centre Hospitalier Tourcoing, Service des Maladies infectieuses

Lieu du congrès : Le Palais des Congrès de Paris – 2, place de la Porte-Maillot, 75017 Paris, France
Métro : ligne 1, station : « Porte Maillot »

Renseignements et inscriptions : I.C.A. 4, villa d'Orléans, 75014 Paris, France.
Téléphone : 01 40 64 20 26 – Fax : 01 40 64 20 50
e-mail : mportier@jcdconseil.com