

L'effet des œstrogènes sur l'os : une histoire de famille

Jean-Marc Vanacker, Edith Bonnelye, Brigitte Fournier, Vincent Laudet

Bien que les effets des œstrogènes sur l'os aient été décrits il y a longtemps, les mécanismes d'action de ces hormones sont encore mal connus au niveau moléculaire. L'existence de deux récepteurs des œstrogènes (ER) pourraient éclairer ces mécanismes. Par ailleurs, deux récepteurs (ERR), d'une structure proche de celle des ER

mais dont les ligands n'ont pas encore été identifiés, interfèrent avec les voies du signal contrôlées par les ER. L'interconnexion entre les quatre membres d'une même sous-famille de récepteurs permet d'envisager de nouvelles hypothèses quant à l'action des œstrogènes sur l'os.

Les œstrogènes sont des stéroïdes ayant de multiples actions sur l'organisme. En tant qu'hormones sexuelles, ils sont des régulateurs du cycle sexuel féminin. Un autre aspect majeur de leur action concerne leurs propriétés de régulation de la croissance et du remodelage osseux [1]. L'illustration la plus spectaculaire de ce dernier effet réside dans certaines conséquences de la ménopause. Celle-ci s'accompagne souvent d'une perte de masse osseuse conduisant à une fragilisation des os et augmentant ainsi les risques de fracture : c'est le symptôme bien connu de l'ostéoporose. Des modèles animaux, comme l'ovariectomie expérimentale chez la souris, reproduisent d'ailleurs ce phénomène. Les traitements (préventifs et curatifs) de l'ostéoporose ayant prouvé leur efficacité sont souvent fondés sur les stratégies dites de remplacement [2]. Un traitement à base de dérivés des œstrogènes (souvent synthétiques), restaurant le taux hormonal, inverse ainsi le processus de perte de masse osseuse. Néanmoins, ces thérapies, dites de remplacement, peuvent présenter des effets secondaires néfastes, dus à la largeur du spectre d'action des œstrogènes

dans l'organisme ; si l'augmentation de l'incidence de cancer de l'utérus peut être prévenue par l'administration de progestatifs, l'effet des thérapies de remplacement sur les cancers mammaires est controversé. Par ailleurs, on ne connaît pas encore précisément la cible cellulaire de l'action osseuse des œstrogènes ni leurs effets moléculaires détaillés.

Deux types cellulaires majeurs participent en effet à la construction du tissu osseux : les ostéoblastes synthétisent la matière osseuse alors que les ostéoclastes la détruisent, rendant ainsi compte de l'équilibre dynamique particulier en action dans ce tissu [3, 4]. Les effets des œstrogènes sur ces deux types cellulaires sont résumés dans le *Tableau I*. Sur les ostéoblastes, les œstrogènes induisent, d'une part, des effets positifs directs sur la formation osseuse par l'activation de la prolifération, l'induction de la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire osseuse et la sécrétion de facteurs de croissance (*insulin-like growth factor, transforming growth factor β*), à leur tour responsables d'une augmentation de la multiplication cellulaire et de la différenciation [5-8]. D'autre part, les œstrogènes induisent des

effets antirésorptifs indirects en inhibant la production, par les ostéoblastes ou les cellules stromales, de cytokines (comme l'IL-6), intervenant dans le recrutement des ostéoclastes [9]. Le TGF β 3, sécrété par les ostéoblastes pourrait également être impliqué dans la diminution de la mobilisation ou de l'activité des ostéoclastes. Au niveau des ostéoclastes, seul un effet antiprolifératif direct a été jusqu'à présent démontré [10]. Les œstrogènes pourraient donc avoir sur la croissance osseuse un double effet : inhibition de la résorption induite par les ostéoclastes et stimulation de la synthèse *via* les ostéoblastes.

Une sous-famille de gènes : deux récepteurs...

Que sait-on des mécanismes moléculaires de l'action des œstrogènes, en particulier dans l'os ? D'une manière générale, les effets des œstrogènes sont relayés par un récepteur spécifique (ER : *estrogen receptor*) [11]. Celui-ci fait partie d'une famille de gènes qui comprend également les récepteurs des autres stéroïdes (androgènes, corticoïdes, progesté-

Tableau I

EFFETS DES ŒSTROGÈNES SUR LES CELLULES OSSEUSES

Effets de E2 sur les ostéoblastes

Stimule la prolifération [6]
 Réduit la réponse AMP cyclique
 Stimule l'expression de :
 – phosphatase alcaline [36]
 – *insulin-like growth factor I* [6]
 – collagène [6]
 – *transforming growth factor β 3* [37]
 Réduit l'expression de
 – interleukine-6 [9]
 – interleukine-1 (HRT) [8]
 – *tumor necrosis factor* (HRT) [8]

Effets de E2 sur les ostéoclastes

Réduit les capacités de résorption [10]
 Réduit l'expression des gènes lysosomiaux [38]
 à l'hormone parathyroïdienne [6]
 Réduit l'expression du complexe Fos-Jun [10]

Les effets comportant la mention «HRT» (hormone replacement therapy) n'ont été décrits que dans les cas de traitement de l'ostéoporose par thérapies de remplacement hormonal.

rone), mais également les récepteurs de la vitamine D, des hormones thyroïdiennes et des acides rétinoïques. Ces récepteurs (dits nucléaires parce qu'ils sont localisés et agissent dans le noyau de la cellule) sont des facteurs de transcription se fixant sur des séquences d'ADN spécifiques et dont l'activité dépend de leur ligand: en sa présence, l'expression des gènes cibles est activée. Pour qu'une hormone puisse agir sur un tissu cible, il faut donc que ce dernier synthétise le récepteur correspondant. A de rares exceptions près, tous les récepteurs nucléaires possèdent la même organisation en domaines indépendants (figure 1A). Deux de ces domaines sont particulièrement bien conservés parmi les membres de la famille. Un domaine dit C, situé côté amino-terminal de la protéine, est responsable de la fixation à la cible ADN. Du côté carboxy-terminal, le domaine E est responsable de la fixation de l'hormone

et de l'activation de la transcription dépendante de l'hormone. Jusqu'à récemment, on ne connaissait qu'un seul récepteur des œstrogènes, appelé maintenant ER α . Compte tenu de l'effet massif des œstrogènes sur différents types de développements, on aurait pu s'attendre à ce que l'absence de leur récepteur ER ait des conséquences dramatiques. Ainsi, un cas unique de résistance aux œstrogènes due à une mutation inactivante du récepteur ER a pu être décrit chez l'homme [12], ce qui suggère que le caractère non fonctionnel de ER pourrait être létal. Par ailleurs, l'inactivation expérimentale du gène *ER* (*knock-out*) a été réalisée chez la souris [13, 14]. De manière fort surprenante, ces souris survivent à l'état homozygote. Elles présentent divers désordres; entre autres, les femelles comme les mâles sont stériles. En revanche, seulement 20 % à 25 % de perte de masse osseuse à pu être détectée. L'activité résiduelle de fixation d'œstrogènes présente chez ces animaux suggère que la transmission du signal hormonal pourrait faire appel à des mécanismes alternatifs, impliquant un variant d'expression du gène *ER*, par exemple. Néanmoins, un autre récepteur des œstrogènes a été découvert fortuitement et a été baptisé ER β [15]. Les deux récepteurs semblent posséder des propriétés très voisines de fixation de l'hormone, le 17- β œstradiol (E2: l'œstrogène actif majeur), et agir *via* les mêmes séquences d'ADN, les ERE (*estrogen response element*). Les deux ER se comportent néanmoins de façon opposée sur les sites AP-1, fixant l'hétérodimère Fos-Jun: E2 active la transcription sur ce site *via* ER α et réprime *via* ER β (*m/s 1998, n° 1, p. 99*) [16]. Les deux récepteurs présentent également des spectres d'expression différents. Au niveau osseux, ER α est exprimé dans les ostéoclastes [8] mais ne semble être présent dans les ostéoblastes qu'en concentration extrêmement faible (50 à 100 fois moins que dans les tissus reproducteurs) [17, 18]. ER β n'a pas encore été recherché dans les ostéoclastes mais pourrait être l'ER majeur exprimé dans les ostéoblastes en culture [19]. Les résultats de

l'inactivation expérimentale du gène *ER β* sont attendus avec impatience, particulièrement au niveau du phénotype osseux développé par ces animaux. Néanmoins, il faut se souvenir que l'activité fixatrice globale de E2 des ostéoblastes (mesurée à une époque où on ne connaissait qu'un seul récepteur) semble être très faible [17, 18]. Cela suggère que le signal primaire des œstrogènes dans l'os doit être amplifié pour produire l'effet physiologique massif qu'on lui connaît. Les mécanismes précis de l'action des œstrogènes dans l'os restent donc encore à découvrir.

... et deux orphelins...

A côté des récepteurs classiques d'hormones, existent à l'heure actuelle une quarantaine de récepteurs dits orphelins [11, 20]. Ils possèdent la même organisation typique des récepteurs nucléaires avec domaine de fixation à l'ADN et domaine de fixation du ligand, qu'on peut repérer par comparaison de leur séquence protéique. Néanmoins, on n'a pas encore identifié de ligand spécifique capable de les activer. Il se pourrait d'ailleurs qu'ils puissent activer la transcription de manière constitutive (c'est-à-dire en l'absence de tout ligand) ou être réglés par d'autres mécanismes, comme la phosphorylation par exemple. Deux récepteurs orphelins ont été isolés sur la base de leur identité de séquence avec le récepteur ER [21] et ont été nommés ERR α (*estrogen receptor related α* , également appelé ERR-1) et ERR β (ERR-2) (figure 1B). Ainsi, ERR α possède 68 % d'identité avec ER α dans le domaine de fixation à l'ADN et 36 % dans le domaine de fixation du ligand. En dépit de cette conservation, ni ERR α ni ERR β ne sont capables de fixer l'œstradiol. Nous avons fait l'hypothèse que des récepteurs proches de ER, comme le sont ERR α et ERR β , pourraient intervenir au niveau du tissu osseux et interférer d'une manière ou d'une autre avec les voies contrôlées par les œstrogènes. D'après les résultats publiés, ERR β agit sur les mêmes cibles ADN que les ER (les ERE). Au cours du développement embryonnaire de la souris,

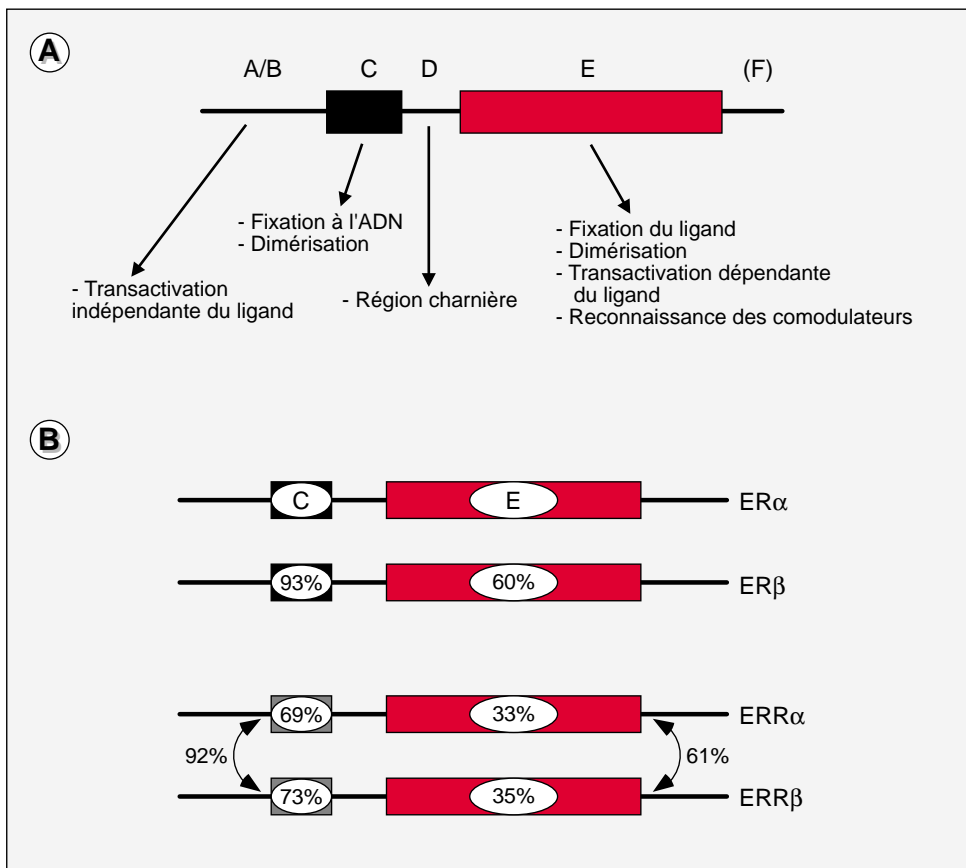


Figure 1. **Une famille de récepteurs nucléaires.** **A.** Organisation générale des récepteurs nucléaires. Les différents domaines fonctionnels des récepteurs nucléaires sont indiqués en haut. Les fonctions qui leur sont associées sont précisées en bas. À noter que le domaine F n'est pas présent dans tous les récepteurs. **B.** Les identités de séquences entre ER et ERR. Les comparaisons de séquences prennent le récepteur ER α comme référence (100%). Les pourcentages d'identité de séquence sont indiqués pour les domaines C (fixation à l'ADN) et E (fixation du ligand et transactivation), les plus conservés parmi les récepteurs nucléaires. Les identités de séquence entre récepteurs ERR α et ERR β sont également indiquées.

l'expression de ERR β est limitée à des stades extrêmement précoces, antérieurs à la fusion placentaire [22]. L'inactivation expérimentale du gène *ERR β* a d'ailleurs confirmé l'importance de ce gène dans la mise en place du placenta [23]. Chez l'adulte, ERR β ne semble exprimé que dans le rein et, dans une moindre mesure, dans le cœur [21]. Nous avons étudié l'expression de ERR α au cours du développement embryonnaire de la souris par la méthode d'hybridation *in situ* sur coupes de tissus [24]. Nous avons pu montrer que ce récepteur est fortement exprimé dans les zones d'ossification, que ce soit au niveau du bourgeon de membre, des vertèbres, des côtes ou de l'os maxillaire [25]. Par ailleurs, l'ARN correspondant à ERR α est présent dans différentes lignées d'ostéoblastes humains ou de rat en culture. L'analyse de systèmes de différenciation *in vitro* d'ostéoblastes à partir de cellules osseuses de rat montre que l'expression de ERR α

apparaît en fin de maturation ostéoblastique. En revanche, l'ARN correspondant à ERR α semble absent des ostéoclastes en culture. Le récepteur ERR α est donc exprimé dans les os et cette expression est restreinte aux ostéoblastes par opposition aux ostéoclastes. À l'opposé, nous avons pu confirmer que ERR β n'est pas exprimé dans les cellules osseuses [22, 25]. Notre hypothèse est que ERR α pourrait intervenir dans la maturation des ostéoblastes ou le maintien de leur phénotype.

Les activités transcriptionnelles de ERR α semblent être de diverses natures (figure 2). Ce récepteur est capable d'inhiber la transcription du promoteur tardif du virus SV40 [26] et de réprimer l'activation du gène de la MCAD (*medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase*, une enzyme responsable de la β -oxydation des acides gras) par les acides rétinoïques [27]. En revanche, la fusion du domaine de fixation du ligand de ERR α (contenant le domaine d'activation

de la transcription putatif) au domaine de fixation à l'ADN du récepteur de la progestérone (PR) conduit à une activation constitutive *via* les sites répondant normalement à PR [28]. Ainsi, le domaine de fixation du ligand de ERR α est compétent pour la transactivation. Plusieurs groupes de recherche ont montré que la protéine ERR α se fixe de manière spécifique à des séquences d'ADN particulières. Ces sites ont été originalement décrits comme répondant à un autre récepteur nucléaire, SF-1 (*steroidogenic factor 1*), d'où leur nom de SFRE (*SF-1 response element* [29]). Nous avons montré que ERR α active la transcription *via* les SFRE [25]. Une séquence de ce type, présente dans le promoteur du gène du récepteur des hormones thyroïdiennes de type α , est nécessaire à la régulation de l'expression de ce gène par ERR α et confère une réponse positive à ERR α à un promoteur hétérologue [30]. Néanmoins, l'activité transcriptionnelle de ERR α dépend

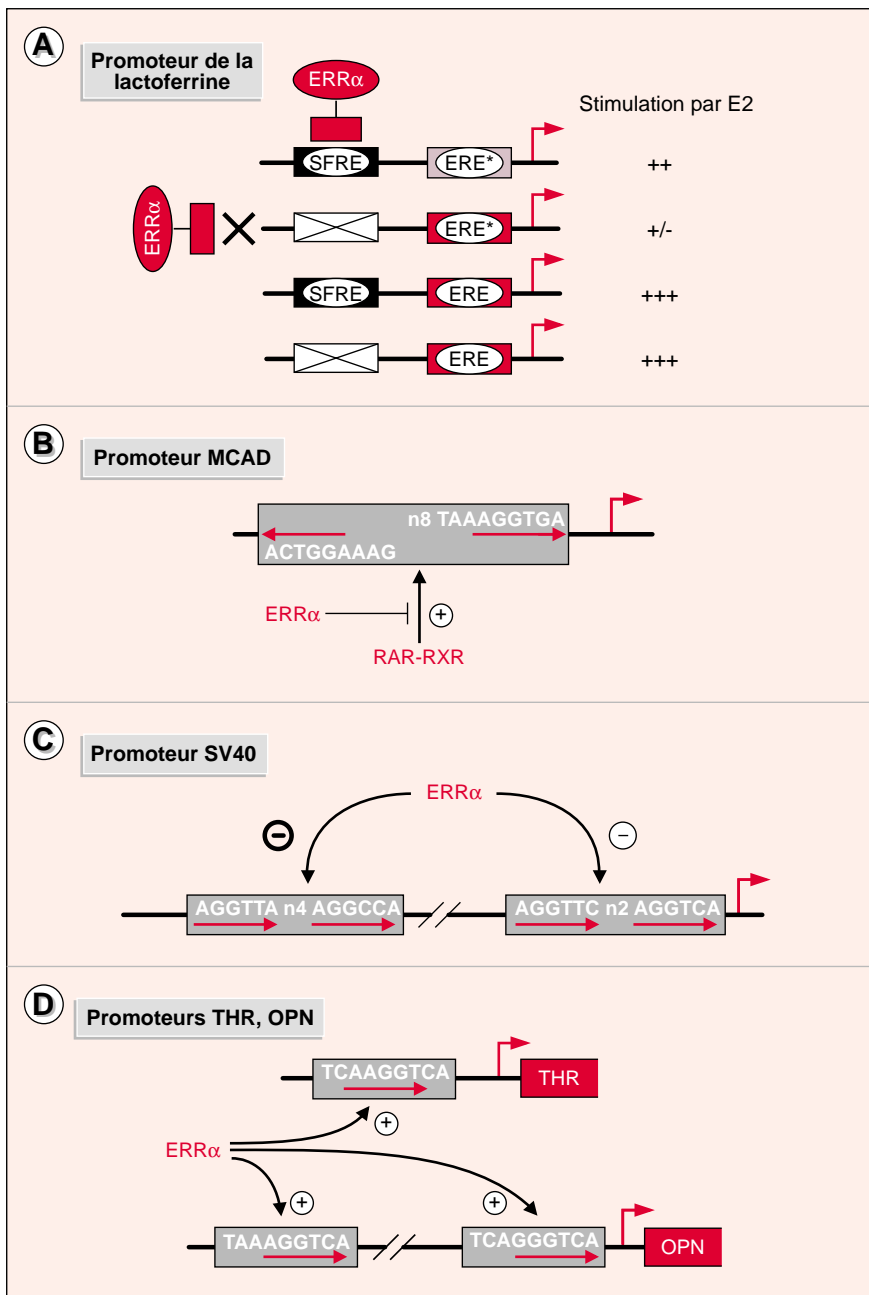


Figure 2. **Activités transcriptionnelles du récepteur ERR α .** **A.** Le promoteur de la lactoferrine est stimulé par les œstrogènes (E2) via un site ERE (estrogen response element) imparfait (ERE*), et d'une manière qui dépend de l'intégrité d'une séquence SFRE (SF-1 response element), sur laquelle se fixe le récepteur ERR α . La destruction du site SFRE diminue la réponse du promoteur à E2. Si le site ERE* est transformé en séquence ERE parfaite, le site SFRE devient superflu et peut donc être altéré sans conséquence pour l'activation par E2. ERR α jouerait ici le rôle d'un auxiliaire de ER α . (Yang et al., [31]). **B.** Le promoteur du gène MCAD (medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase) est activé par un hétérodimère des récepteurs des acides rétinoïques (hétérodimère RAR-RXR). ERR α agit en inhibiteur de l'effet de ces récepteurs (Sladek et al., [27]). **C.** Le promoteur majeur tardif (major late promoter, MLP) du virus SV40 est réprimé par le récepteur ERR α , par l'intermédiaire de deux séquences qu'il reconnaît. À noter que ces séquences ne constituent pas de SFRE parfait (Johnston et al., [26]). **D.** Le promoteur du gène du récepteur des hormones thyroïdiennes de type α (THR) contient un site SFRE parfait, nécessaire à la transactivation par le récepteur ERR α [30]. Le promoteur du gène de l'ostéopontine (OPN) contient plusieurs séquences proches des SFRE. Deux de celles-ci sont nécessaires à la stimulation de ce promoteur par ERR α . [25, 33]. Pour toute cette figure, les flèches soulignent le cœur (AGGTCA ou ses dérivés) de l'élément de réponse aux récepteurs nucléaires.

de la lignée cellulaire utilisée : par exemple, ERR α active la transcription dans la lignée ostéoblastique ROS 17.2/8, mais pas dans les cellules COS [25]. Les lignées cellulaires, dans lesquelles ERR α se comporte comme un activateur, pourraient produire un ligand ou un co-activateur essentiel à l'activité transcriptionnelle positive de ERR α . Dans ce sens, ERR α est incapable d'activer la transcription dans des cellules cultivées en

présence de sérum passé sur charbon actif (un traitement visant à éliminer, entre autres, les hormones du milieu de culture), ce qui suggère effectivement que ERR α nécessite un ligand encore non identifié (Vanacker, Bonnellye, Chopin-Delannoy, Delmarre et Laudet, soumis). Cette hypothèse pourrait expliquer les contradictions apparentes existant dans l'évaluation des propriétés transcriptionnelles de ERR α .

... en étroite relation

Des résultats publiés indiquent une interconnection fonctionnelle entre les récepteurs ER α et ERR α [31]. Le promoteur du gène de la lactoferrine contient ainsi un site ERE imparfait et, plus en amont, un site SFRE consensus. Des mutations dans la séquence SFRE annulent la réponse de ce promoteur à ER α . Inversement, si le site ERE imparfait est

changé en une version consensus de cette séquence, alors le SFRE devient superflu. ERR α agit ainsi comme modulateur de l'activité du promoteur du gène de la lactoferrine par ER α . L'interaction physique entre ER α et ERR α , démontrée par les mêmes auteurs, pourrait expliquer cet effet régulateur.

Nous avons mis en évidence un degré supplémentaire de complexité dans les interconnexions entre ER et ERR α . Nos données très récentes montrent en effet que ER α (et ERR β) reconnaît également les sites SFRE et, inversement, que ERR α se fixe également aux éléments ERE (Vanacker, Petersson, Gustafsson et Laudet, soumis). En dépit de sa proximité de séquence avec ER α , ER β est, quant à lui, incapable de se fixer aux séquences SFRE et ne reconnaît que les ERE. Les consé-

quences transcriptionnelles sont que ER α , ERR α et ERR β peuvent activer l'expression génique *via* deux types de séquence: les ERE et les SFRE. Outre la nécessité d'élargir la notion de site de réponse aux œstrogènes, nos résultats indiquent que, sans être capable de reconnaître par lui-même l'œstradiol, ERR α pourrait intervenir dans les cascades transcriptionnelles induites par les œstrogènes et, par exemple, amplifier ou diminuer l'action des œstrogènes fixés à leur récepteur. Les mécanismes de cette interconnexion peuvent être de diverses natures, *via* des interactions physiques ER α -ERR α ou *via* la reconnaissance par ERR α de sites normalement reconnus par ER α . Reste à savoir si ce type d'activité existe dans les cellules osseuses, quels sont les gènes cibles de ERR α et des œstrogènes dans ces cellules et si

l'expression de ces gènes réglée par les œstrogènes dépend de ERR α ou de ses sites de reconnaissance. Une piste existe déjà dans cette recherche: l'expression du gène de l'ostéopontine (une protéine excrétée par les ostéoblastes dans la matrice extracellulaire osseuse et participant à l'équilibre dynamique [32]), est stimulée par ERR α dans la lignée ostéoblastique ROS17.2/8 [25]. ERR α agit au niveau du promoteur de ce gène *via* des séquences de type SFRE [33]. Ce promoteur est également activé par l'œstradiol sans pourtant comporter de site ERE évident [34]. Nos résultats très récents indiquent que la stimulation de l'activité du promoteur de l'ostéopontine par ER α requiert l'intégrité de ces séquences SFRE sur lesquelles se fixe ER α . De manière cohérente, ER β semble incapable de régler le promoteur de l'ostéopontine. D'autres promoteurs de gènes particulièrement importants dans la fonction osseuse (ostéocalcine, IL-6, collagène de type I) comportent également des séquences proches de SFRE. Bien que l'importance de ces séquences n'ait pas encore été analysée, cela suggère que le phénomène mis en évidence sur le promoteur de l'ostéopontine pourrait être plus général.

Nos résultats nous amènent donc à trois conclusions majeures. (1) Une nouvelle voie d'activation par ER α existe, *via* les sites SFRE. D'un point de vue moléculaire, cela implique qu'un promoteur peut être dépourvu de sites ERE classiques mais être néanmoins réglé par les œstrogènes. (2) Un site de réponse aux œstrogènes peut être activé par d'autres récepteurs: ERR α et ERR β . Cela implique que des promoteurs contenant des séquences ERE peuvent être réglés dans des conditions où les œstrogènes et leurs récepteurs sont peu (ou même pas du tout) présents, ce qui est le cas de ces cellules ostéoblastiques. (3) Il existe une différence qualitative dans les capacités de fixation à l'ADN des deux récepteurs ER: ER α , mais pas ER β , pouvant se fixer sur les sites SFRE. Avec les résultats publiés par d'autres laboratoires, nos données mettent ainsi en évidence plusieurs niveaux de

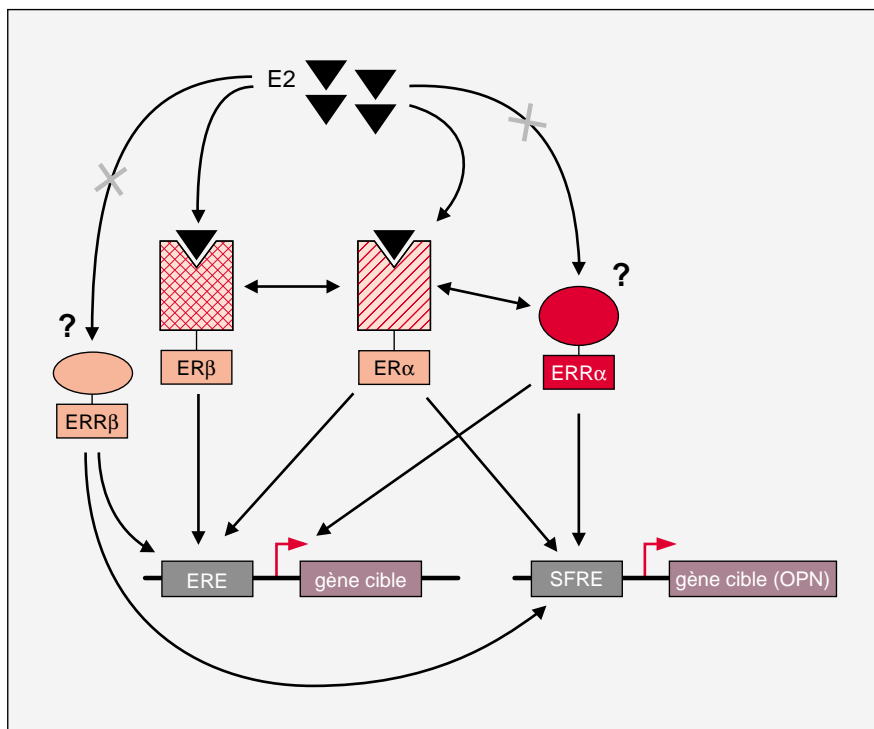


Figure 3. **Interconnexion entre les récepteurs ER et ERR.** Les deux récepteurs ER (α et β) fixent l'œstradiol (17 β estradiol: E2) et activent la transcription des gènes cibles en se fixant sur un élément de réponse aux œstrogènes (ERE). Les récepteurs orphelins ERR α et ERR β se fixent également sur un ERE mais agissent de manière indépendante de E2. Les récepteurs ER α , ERR α et ERR β (mais pas ER β) reconnaissent les séquences SFRE, et activent la transcription. Le gène de l'ostéopontine (OPN) est régulé par ER α et par ERR α via ces sites. ERR α et ER α sont capables d'interagir physiquement [31] ainsi que ER α et ER β [39].

communications fonctionnelles entre les quatre membres d'une sous-famille de récepteurs nucléaires (figure 3). En particulier, l'interaction physique entre ER α et ERR α , ainsi que l'activation de l'expression de ERR α par les œstrogènes [35], pourrait amplifier le signal véhiculé par le premier. Notre modèle permet d'envisager de nouvelles pistes dans la détermination des mécanismes d'action des œstrogènes. Il semble prometteur pour l'étude de la régulation de l'équilibre osseux, un domaine dans lequel les données moléculaires font largement défaut. Notre modèle est également *a priori* généralisable à l'étude de tous les tissus cibles des œstrogènes ■

Remerciements

Nous remercions Karine Gauthier et Frank Delaunay pour la relecture de ce manuscrit. JMV est soutenu par Rhône-Poulenc-Rorer, EB par l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC). Nous remercions le Cnrs, l'École normale supérieure de Lyon, l'Inra, l'ARC et la Fondation pour la recherche médicale pour leur soutien financier.

Jean-Marc Vanacker

Stagiaire postdoctoral.

Vincent Laudet

Professeur de biologie, ENS. Cnrs UMR 49, École normale supérieure de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France.

Edith Bonnelye

Stagiaire postdoctorale. Department of Anatomy and Cell Biology, University of Toronto, Toronto, M5S 1A8, Canada.

Brigitte Fournier

Staff scientist Novartis Pharma AG, K125 9-17, Bâle, Suisse.

TIRÉS À PART

J.M. Vanacker.

m/s n° 4, vol. 15, avril 99

RÉFÉRENCES

- Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994; 15: 275-300.
- Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 801-5.
- Aubin JE, Turksen K, Heersche JNM. Osteoblastic cell lineage. in cellular and molecular biology of bone, Academic Press Inc, 1996: 1-45.
- Vernejoul MC, Marie PJ. Cellules osseuses et remodelage osseux. *Med Sci* 1993; 9: 1192-203.
- Ernst M, Schmid C, Froesch ER. Enhanced osteoblast proliferation and collagen gene expression by estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2307-10.
- Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology* 1989; 125: 825-33.
- Yang NN, Bryant HU, Hardikar S, Sato M, Gavin RJ, Glasebrook AL, Termine JD. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor-beta 3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen- or raloxifene-mediated bone maintenance. *Endocrinology* 1996; 137: 2075-84.
- Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1043-51.
- Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC. 17 β -estradiol inhibits interleukin-6 production by bone-marrow-derived stromal cells and osteoblasts *in vitro*: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89: 883-91.
- Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6613-7.
- Gronemeyer H, Laudet V. Transcription factors 3: nuclear receptors. *Protein profile* 1995; 2: 1173-308.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New Engl J Med* 1994; 331: 1056-61.
- Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, Couse JF, Korach KS, Smithies O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11162-6.
- Korach KS. Insights from the study of animal lacking functional estrogen receptor. *Science* 1994; 266: 1524-7.
- Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huiko M, Nilsson S, Gustafsson JÅ. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
- Paech K, Webb P, Kuiper GGJM, Nilsson S, Gustafsson JÅ, Kushner PJ, Scanlan TS. Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-10.
- Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, Gallegos A, Korc M, Greene GL, O'Malley BW, Haussler MR. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988; 241: 81-4.
- Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241: 84-6.
- Onoe Y, Miyaura C, Ohta H, Nozawa S, Suda T. Expression of estrogen receptor β in rat bone. *Endocrinology* 1997; 138: 4509-12.
- Giguère V. Les récepteurs nucléaires orphelins: régulateurs essentiels du développement, de l'organogenèse et de l'homéostasie. *Med Sci* 1997; 13: 459-66.
- Giguère V, Yang N, Segui P, Evans RM. Identification of a new class of steroid hormone receptors. *Nature* 1988; 331: 91-4.
- Pettersson K, Svensson K, Mattsson R, Carlsson B, Ohlsson R, Berkenstam A. Expression of a novel member of estrogen response element-binding nuclear receptors is restricted to the early stages of chorion formation during mouse embryogenesis. *Mech Dev* 1996; 54: 211-3.
- Luo J, Sladek R, Bader JA, Matthyssen A, Rossant J, Giguère V. Placental abnormalities in mouse embryos lacking the orphan nuclear receptor ERR- β . *Nature* 1997; 388: 778-82.
- Bonnelye E, Vanacker JM, Spruyt N, Alric S, Fournier B, Desbiens X, Laudet V. Expression of the estrogen-related receptor 1 (ERR-1) orphan receptor during mouse development. *Mech Dev* 1997; 65: 71-85.
- Bonnelye E, Vanacker JM, Dittmar T, Begue A, Desbiens X, Denhardt DT, Aubin JE, Laudet V, Fournier B. The ERR-1 orphan receptor is a transcriptional activator expressed during bone development. *Mol Endo* 1997; 11: 905-16.
- Johnston SD, Liu X, Zuo F, Eisenbraun TL, Wiley SR, Fraus RJ, Mertz JE. Estrogen-related receptor α 1 functionally binds as a monomer to extended half-site sequences including ones contained within estrogen response elements. *Mol Endo* 1997; 11: 342-52.
- Sladek R, Bader JA, Matthyssen A, Rossant J, Giguère V. The orphan nuclear receptor estrogen-related receptor α is a transcriptional regulator of the human medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase gene. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 5400-9.

RÉFÉRENCES

28. Lydon JP, Power RF, Conneely OM. Differential modes of activation define orphan subclases within the steroid/thyroid receptor superfamily. *Gene Expr* 1992; 2: 273-83.
29. Wilson TE, Fahrner TJ, Milbrandt J. The orphan nuclear receptor NGF-1B and steroidogenic factor 1 establish monomer binding as a third paradigm of nuclear receptor-DNA interaction. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 5794-804.
30. Vanacker JM, Bonnelye E, Delmarre C, Laudet V. Activation of the thyroid hormone receptor alpha gene promoter by the orphan nuclear receptor ERR α . *Oncogene* 1998; 17: 2429-35.
31. Yang N, Shigeta H, Shi H, Teng CT. Estrogen-related receptor, hERR1, modulates estrogen receptor-mediated response of human lactoferrin gene promoter. *J Biol Chem* 1996; 271: 5795-804.
32. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin - a protein of many functions. *FASEB J* 1993; 7: 1475-82.
33. Vanacker JM, Delmarre C, Guo X, Laudet V. Activation of the osteopontin promoter by the orphan nuclear receptor ERR α . *Cell Growth Differ* (sous presse).
34. Craig AM, Denhardt DT. The murine gene encoding secreted phosphoprotein 1 (osteopontin): promoter structure, activity and induction *in vivo* by estrogen and progesterone. *Gene* 1991; 100: 163-71.
35. Shigeta H, Zuo W, Yang N, DiAugustine R, Teng CT. The mouse estrogen receptor-related orphan receptor alpha1: molecular cloning and estrogen responsiveness. *J Mol Endocrinol* 1997; 19: 299-309.
36. Gray TK, Flynn TC, Gray KM, Nabell LM. 17beta estradiol acts directly on the clonal osteoblast cell line UMR106. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6267-71.
37. Oursler MJ, Cortese C, Koeting P, Anderson MA, Bonde SK, Riggs BL, Spelsberg TC. Modulation of transforming growth factor-beta production in normal human osteoblast-like cells by 17 beta-estradiol and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1991; 129: 3313-20.
38. Oursler MJ, Pederson L, Pyfferoen J, Osdoby P, Fitzpatrick L, Spelsberg TC. Estrogen modulation of avian osteoclast lysosomal gene expression. *Endocrinology* 1993; 132: 1373-80.
39. Pettersson K, Grandien K, Kuiper GGJM, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1486-96.

Summary

Estrogen action in bone: a family plot

In spite of their long described positive effects on bone metabolism, the molecular mechanisms through which estrogens act are poorly understood. The existence of two estrogen receptors (ERs) might clarify the situation. Two other receptors (ERRs), closely related to the ERs but still awaiting the identification of their ligands, interfere with the signalling pathways controlled by the ERs. The interconnexions between the four members of this subfamily of receptors raise new hypotheses concerning the action of estrogens in bone.

COLLOQUE FRANCO-AMERICAIN SUR LA SIGNALISATION ET LA BIOMINÉRALISATION

Sous le patronage des Universités
de Paris V et Paris XII, de l'Inserm
et de l'Université de Pennsylvanie
à Philadelphie
3-4 juin 1999

Lieu : Faculté de Chirurgie Dentaire
Université Paris V
1, rue Maurice-Arnoux
92120 Montrouge - France

Organisateurs :

M. Goldberg
(Faculté de Chirurgie Dentaire - Paris V)
J. Hanoune
(Inserm U. 99, IM3, Créteil)
D. Malamud
(Dental School, University of Pennsylvania,
Philadelphia)
I. Shapiro
(Dental School, University of Pennsylvania,
Philadelphia)

Orateurs :

Dr Sherril ADAMS (U. Penn) ; Dr
Ariane BERDAL (Paris V) ; Dr Joe
BRAND (U. Penn) ; Dr Marc CHER-
RUAU (Paris V) ; Dr Don DEMUTH
(U. Penn) ; Dr Michel GOLDBERG
(Paris V) ; Dr Gaston GODEAU
(Paris V) ; Dr Ellis GOLUB (U.
Penn) ; Dr Jacques HANOUNE
(Inserm U. 99) ; Dr Eileen JAFFE
(U. Penn) ; Dr Phoebe LEBOY
(U. Penn) ; Dr Daniel MALAMUD (U.
Penn) ; Dr Hyun-Duck NAH
(U. Penn) ; Dr Françoise PECKER
(Inserm U. 99) ; Dr Bernard PELLAT
(Paris V) ; Dr Jean-Louis SAFFAR
(Paris V) ; Dr Jean-Michel SAUTIER
(Paris VII) ; Dr Irving SHAPIRO (U.
Penn) ; Dr Maria-Angelica TORRES-
QUINTANA (Paris V).

Informations et inscriptions :

Pr M. Goldberg
Faculté de Chirurgie Dentaire
Université Paris V
1, rue Maurice-Arnoux
92120 Montrouge - France
Tél. : 01 46 57 12 86
Fax : 01 42 53 43 25
E-mail : MGoldOd@aol.com

La participation des auditeurs sera
libre et sans frais d'inscription. Il
sera possible de présenter des pos-
ters. Un prix pour le meilleur d'entre
eux est prévu.