



HAL
open science

Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) dans le métabolisme lipidique

Florian Laracine

► **To cite this version:**

Florian Laracine. Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) dans le métabolisme lipidique. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592152

HAL Id: dumas-00592152

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592152>

Submitted on 11 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009

N°

**Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors
(PPAR) dans le métabolisme lipidique**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Florian Laracine

Né le 01/11/1984 à Annecy (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
LE 30/10/2009

Membres du jury :

- M. Christophe Ribuoat, *Président du jury et Professeur de Physiologie/Pharmacologie*
- Mme. Isabelle Hininger, *Directeur de thèse et Maître de conférence en Biochimie*
- M. François Laporte, *Maître de conférence en Biochimie*
- Mlle. Aurélie Constancias, *Docteur en Pharmacie*

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009

N°

**Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors
(PPAR) dans le métabolisme lipidique**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Florian Laracine

Né le 01/11/1984 à Annecy (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
LE 30/10/2009

Membres du jury :

- M. Christophe Ribuoat, *Président du jury et Professeur de Physiologie/Pharmacologie*
- Mme. Isabelle Hininger, *Directeur de thèse et Maître de conférence en Biochimie*
- M. François Laporte, *Maître de conférence en Biochimie*
- Mlle. Aurélie Contancias, *Docteur en Pharmacie*

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



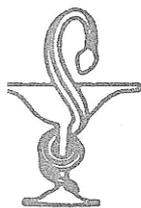
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RICHARD	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009
Mise à jour : le 6 octobre 2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
FAVIER	Alain	Professeur Emérite
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie officine
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M.)
-----------------	---------------	-----------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER

1 ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
½ ATER	RUTA Joséphine	Chimie Analytique
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire / DMBMT
1 ATER	ELAZZOUZI Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	VERON Jean Baptiste	Chimie Organique
1 ATER	HADJ SALEM Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	REINICKE Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	CHENAU Jérôme	DMBMT
1 ATER	NASER EDDINE Abeer	Anglais

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Madame Hininger, pour votre enseignement et pour m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail.

A Monsieur Ribuo, pour votre enseignement et pour m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse.

A Monsieur Laporte et Mademoiselle Constancias, pour avoir accepté d'évaluer mon travail.

Veillez trouver l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A mes parents, parce que je vous remercie de m'avoir permis de réaliser de longues études.

A mes grands-parents, parce je vous remercie de m'avoir suivi dans mes projets.

A ceux avec qui j'ai les mêmes parents, parce que vous êtes vraiment rigolos.

A Laurent, parce que tu m'as toujours procuré de belles fiches.

A Mig, parce que tu m'as transmis ton exotisme.

A David, parce que tu as aidé avec moi les étudiants de Madagascar.

A Henri, parce que tu m'as enseigné le commerce sur Internet.

A Caroline D., parce tu as toujours été une oreille attentive.

A toutes les dindes, parce que vous ne changerez donc jamais.

A Grégory, parce que tu sais faire plusieurs choses en même temps.

A Johann, Vincent, Anne-Cécile, Rachou et Séverine parce que c'est vous.

A Hugo, parce que tu es champion de France.

A Léna, parce tu es une fourmi.

A Milou, parce qu'à partir de un remerciement on peut dire plusieurs.

A Marion, parce que te voilà épanouïe et à ton apogée.

A Marine, parce que tu m'a transmis le goût du soja.

A Caroline R., parce qu'avec toi on fait vraiment de belles fêtes.

A la Pharmacie Ceccon, parce ce que vous m'avez fait grandir dans une ambiance extra.

A Maud, parce que tu es ma petite blonde aux yeux noisettes. Merci d'avoir relu tout ce travail et d'avoir autant d'énergie. Merci de m'avoir ammené du thé pendant que je travaillais. Tu me fais glousse au quotidien. C'est drôlement chouette de vivre avec toi. Tu es mon plus beau trophée ! Grazie mille bomba mia !!!

Vous êtes mes prefs !

Avant-propos

Cette thèse bibliographique « Rôle des récepteurs nucléaires PPAR dans le métabolisme lipidique », soutenue en vue de l'obtention du titre de Docteur en pharmacie, est née d'un intérêt personnel grandissant au long de mes études pour la biochimie fondamentale et métabolique et de ma rencontre avec Madame Hininger (Maître de conférence en Biochimie à la Faculté de Grenoble).

Les PPAR (Proliferator Proliferator-Activated Receptors) ont été découverts en 1990 et constituent une famille de récepteurs nucléaires. Leurs rôles dans la régulation de nombreux métabolismes et plus particulièrement celui dans le métabolisme lipidique suscite un intérêt biologique et clinique croissant en raison des perspectives thérapeutiques qui leurs sont associées notamment dans le traitement des hyperlipidémies et de l'insulinorésistance suggérant un bénéfice dans le traitement du syndrome métabolique et le diabète de type 2. Cette thèse a pour objectif de faire un état des connaissances sur les mécanismes d'action des PPAR afin de mieux appréhender quelles sont les cibles thérapeutiques actuelles et futures.

La présentation de ce sujet sous forme d'un document plutôt pédagogique est due à mon intérêt pour l'enseignement. En effet, pendant l'année 2008-2009, j'ai étudié la Biochimie, la Microbiologie et la Physiologie à l'IUFM de Lyon dans le but d'obtenir le CAPET de Biotechnologies et Génie Biologique, un certificat permettant d'enseigner ces différentes matières dans les classes de première et terminale STL et dans les classes de BTS. J'ai donc mis mes connaissances d'étudiant en pharmacie et d'étudiant-enseignant au profit cette thèse.

Je projette d'enseigner, dans les années à venir, ces sciences fondamentales dans les classes d'enseignement secondaire spécialisées et de BTS et d'exercer à temps partiel le métier de pharmacien d'officine.

Florian Laracine.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	6
AVANT-PROPOS	8
ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	16
INTRODUCTION GENERALE	17
CHAPITRE I : Les récepteurs nucléaires	18
1. Structure des récepteurs nucléaires	19
1.1. Le domaine A/B	20
1.2. Le domaine C	20
1.3. Le domaine charnière D	20
1.4. Le domaine E/F	21
2. Interaction des récepteurs nucléaires avec différentes structures	21
2.1. Avec l'ADN	21
2.2. Avec des ligands	25
2.3. Avec des récepteurs membranaires	26
3. Mécanismes de modification de l'activité transcriptionnelle	27
3.1. Les co-régulateurs	28
3.2. Dimérisation des récepteurs nucléaires	28
3.3 Régulation de l'activité par des modifications post-traductionnelles	30
4. Classification des récepteurs nucléaires.....	30

CHAPITRE II : Données générales sur les PPAR	33
1. Classification des PPAR	34
2. Distribution tissulaire des PPAR	35
2.1. Distribution tissulaire des PPAR α	35
2.2. Distribution tissulaire des PPAR γ	35
2.3. Distribution tissulaire des PPAR β/δ	36
3. Ligands des PPAR	37
3.1. Ligands des PPAR α	38
3.2. Ligands des PPAR γ	38
3.3. Ligands des PPAR β/δ	40
4. Mécanisme d'action des PPAR	41
4.1. RXR et hétérodimérisation	41
4.2. PPPE	41
4.3. Co-activateurs et co-répresseurs	42
4.4. Régulation de l'activité par des modifications post-traductionnelles	43
5. Rôles physiologiques divers des PPAR	43
5.1. Rôles physiologiques des PPAR α	43
5.2. Rôles physiologiques des PPAR γ	44
5.3. Rôles physiologiques des PPAR β/δ	45
CHAPITRE III : Rôle des PPAR dans le métabolisme des lipides	46

1. Rôle des PPARα dans le métabolisme des lipides	47
1.1. Rôle des PPARα dans le métabolisme des lipoprotéines	47
1.1.1. Rôle des PPAR α dans le métabolisme des TAG plasmatiques	47
1.1.2. Rôle des PPAR α dans la production des VLDL	48
1.1.3. Rôle des PPAR α dans la clairance des VLDL	51
1.1.4. Rôle des PPAR α dans le métabolisme des HDL	53
1.2. Rôle des PPARα dans le trafic intracellulaire des acides gras	56
1.3. Rôle des PPARα dans le métabolisme intracellulaire des lipides	58

1.3.1. β -oxydation mitochondriale	59
1.3.2. Cétogenèse	59
1.3.3. Protéines de découplage	60
1.3.4. β -oxydation peroxysomale	60
1.3.5. ω -hydroxylation microsomale	61
1.3.6. Biosynthèse des lipides	61
2. Rôle des PPARγ dans le métabolisme des lipides	61
2.1. Rôle des PPARγ dans le métabolisme des lipoprotéines	62
2.1.1. Rôle des PPAR γ dans le métabolisme des TAG plasmatiques	62
2.1.2. Rôle des PPAR γ dans le métabolisme des HDL	64
2.1.3. Macrophages, athérosclérose et PPAR γ	65
2.2. PPARγ et sensibilité à l'insuline	68
2.3. Rôle des PPARγ dans l'adipogenèse	70
3. Rôle des PPARβ/δ dans le métabolisme des lipides	72
3.1. Rôle des PPARβ/δ dans le métabolisme des lipoprotéines	72
3.2. Rôle des PPARδ dans la physiologie du muscle squelettique	73
3.3. Rôle des PPARβ dans la différenciation des adipocytes	75
CHAPITRE IV : Thérapeutique et perspectives	77
1. Les fibrates	78
1.1. Médicaments sur le marché Français en 2009	78
1.2. Données cliniques sur les fibrates	79
1.3. Recommandations dans la bonne prescription des fibrates	80
1.4. Perspectives	81
2. Antagonistes des PPARγ	82
3. Activateurs mixtes PPAR	83
4. Les PPAR : futures cibles thérapeutiques de diverses pathologies ?	84
4.1. Alzheimer	84
4.2. Cancer	84
4.3. Asthme	85
4.4. Ostéoporose	85

5. Tendances futures des hypolipémiants	86
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE	89
SERMENT DES APOTHICAIRES	103

ABREVIATIONS

ABCA1 : ATP Binding Cassette A transporter A1
ACS : AcylCoA Synthétase
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AF1 : Activation Function-1 motif
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AR : Androgens Receptor
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
C/EBP : CCAAT-Enhancer-Binding Protein
CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein
COUP : Chicken Ovalbumin Upstream Promoter-transcription factor
CPT : Carnitine Palmitoyltransferase
DBD : DNA Binding Domain
ER : Estrogen Receptor
FABP : Fatty Acid Binding Protein
FATP : Fatty Acid Transport Protein
FXR : Farnesoid X Receptor
GR : Glucocorticoid Receptor
HAT : Histone Acétyltransférase
HDAC : Histone Désacétylase
HDL : High Density Lipoprotein
HDLcho : High Density Lipoprotein cholesterol
HNF : Hepatic Nuclear Factor
HRE : Hormone Response Element
HSP : Heat Shock Protein
IDL : Intermediate Density Lipoprotein
LBD : Ligand Binding Domain
LCAT : Lecithin Cholesterol Acyltransferase
L-CPT : Liver Carnitine Palmitoyltransferase
LDL : Low Density Lipoprotein
LDLcho : Low Density Lipoprotein cholesterol

LPL : Lipoprotéine Lipase
LXR : Liver X Receptor
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
M-CPT : Muscle Carnitine Palmitoyltransferase
MR : Mineralocorticoid Receptor
MTTP : Microsomal Triacylglycerol Transfer Protein
NES : Nuclear Export Signal
NGFI-B : Nerve Growth Factor-Induced B
NLS : Nuclear Localisation Signal
NR : Nuclear receptor
PKA : Proteine kinase A
PKC : Protéine kinase C
PLTP : Phospholipid Transfer Protein
PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PPRE : PPAR Response Element
PR : Progesterone Receptor
RAR : Retinoic Acid Receptor
RXR : Retinoid X Receptor
SRA : Scvanger Receptor A
SREBP : Sterol Regulatory Element Binding Protein
TAG : Triacylglycérol
TNF : Tumor Necrosis Factor
TR : Thyroid hormone Receptor
TZD : Thiazolidinedione
UCP : Uncoupling Protein
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
VDR : Vitamin D nuclear Receptor
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

LISTE DES FIGURES

<i>Figure n° 1 : Schéma de la structure d'un récepteur nucléaire</i>	19
<i>Figure n° 2 : Structure du LBD</i>	21
<i>Figure n° 3 : Schéma des séquences HRE</i>	22
<i>Figure n° 4 : Classement des récepteurs nucléaires en fonction de leur mode de dimérisation et de la répétition directe ou inversée du HRE.....</i>	23
<i>Figure n° 5 : Structure de divers complexes DBD-HRE</i>	24
<i>Figure n° 6 : Structure du DBD</i>	24
<i>Figure n° 7 : Mécanisme de modification de l'activité transcriptionnelle pour le récepteur des glucocorticoïdes, un récepteur stéroïdien</i>	29
<i>Figure n° 8 : Mécanisme de modification de l'activité transcriptionnelle pour les récepteurs non stéroïdiens</i>	31
<i>Figure n° 9 : Arbre phylogénétique des récepteurs nucléaires</i>	32
<i>Figure n° 10 : Structure de quelques exemples de ligands des PPAR</i>	40
<i>Figure n° 11 : Mécanisme d'action des PPAR</i>	42
<i>Figure n° 12 : Rôle des PPAR dans le métabolisme des TAG</i>	50
<i>Figure n° 13 : Rôle des PPARα dans l'efflux du cholestérol.....</i>	54
<i>Figure n° 14 : Contrôle des fonctions du macrophage par les PPARγ au cours du développement de l'athérosclérose</i>	66

<i>Figure n°15 : Schéma de la relation entre les PPARγ et d'autres facteurs de transcription dans la différenciation des adipocytes</i>	72
<i>Figure n° 16 : Algorithme décisionnel de la prise en charge thérapeutique d'une dyslipidémie</i>	80
<i>Figure n°17 : Structure du clofibrate, chef de file des fibrates</i>	81
<i>Figure n°18 : Structures chimiques d'agonistes des PPARα nouvellement créés à partir de l'étude de la relation structure-activité des fibrates</i>	82

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau n°1 : Activateurs endogènes des PPAR</i>	37
<i>Tableau n°2 : Fibrates commercialisés en France en 2009</i>	78

INTRODUCTION GENERALE

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès et d'invalidité dans les pays développés. L'athérosclérose, un des nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, est un phénomène inflammatoire artériel initié et entretenu par l'excès de lipides dans le sang, ces derniers se déposant dans la paroi des vaisseaux sanguins. Cette hyperlipidémie est généralement caractérisée par une augmentation des concentrations sériques du cholestérol provenant des LDL (dit « mauvais cholestérol ») et/ou des triacylglycérols.

A partir des années 1970, des médicaments dénommés fibrates ont été prescrits chez ces patients dyslipidémiques et ont rapidement fait preuve de leur intérêt clinique. En effet ils ont montré abaisser les concentrations sériques de lipides, notamment celle des triacylglycérols et réduire la morbi-mortalité coronaire. A l'origine, le mécanisme d'action de ces médicaments n'était pas connu. Au fil des années des travaux de recherche sur ce sujet ont été entrepris et les connaissances se sont améliorées. Et c'est dans les années 1990 que fut découverte la cible de ces médicaments : les « **Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ou PPAR** ». Ces PPAR appartiennent à une grande famille de protéines découverte quelques années plus tôt : les « **récepteurs nucléaires** », des protéines du noyau cellulaire agissant comme facteurs de transcription. La poursuite des recherches sur ces protéines a permis une meilleure compréhension du métabolisme, notamment celui des lipides, ce qui a permis d'élargir les perspectives thérapeutiques dans le traitement des dyslipidémies, d'autres maladies métaboliques ainsi que dans la prévention du risque cardio-vasculaire.

L'objet de cette thèse est de résumer les connaissances actuelles sur les PPAR et leur rôle dans le métabolisme des lipides. Dans un premier temps les récepteurs nucléaires et les PPAR seront étudiés de manière générale pour une bonne compréhension de leur mécanisme d'action. Puis l'état des connaissances actuelles sur le rôle respectif joué par chacun des types de PPAR (PPAR α , PPAR γ et PPAR β/δ) dans le métabolisme des lipides sera dressé. Pour finir, des données sur les thérapeutiques actuelles et futures nous permettront de conclure sur l'intérêt en perspective des PPAR dans la thérapeutique.

CHAPITRE I :

Les récepteurs nucléaires

La superfamille des récepteurs nucléaires regroupe des facteurs de transcription de nature protéique qui sont activés par un ligand et se fixent sur des séquences d'ADN spécifiques, à proximité des gènes qu'ils régulent, pour en modifier l'activité transcriptionnelle. Plusieurs récepteurs nucléaires ont été identifiés. Le plus étudié a été le récepteur nucléaire stéroïdien. Pour d'autres récepteurs, dont le ligand n'a pas été identifié, on parle de récepteur orphelin. Les récepteurs nucléaires sont classés en différentes familles présentant des caractéristiques et des mécanismes d'action communs détaillés dans ce chapitre (Moussard 2005), les PPAR appartenant à l'une d'entre elles.

1. Structure des récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires sont des protéines monocaténares de structure modulaire commune, organisées en 6 domaines fonctionnels, notés de A (à l'extrémité N-terminale) à F (extrémité C-terminale) (*Figure n°1*).

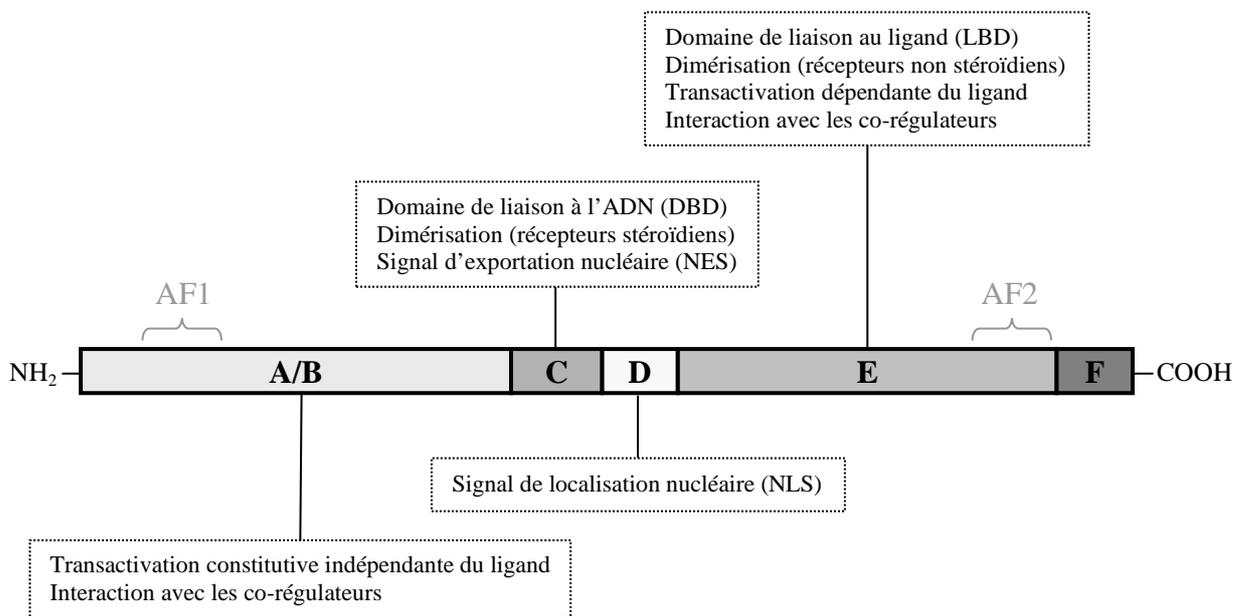


Figure n°1: Schéma de la structure d'un récepteur nucléaire. Les fonctions principales de chacun des domaines sont précisées dans les encadrés.

1.1. Le domaine A/B

Le domaine A/B, à l'extrémité N-terminale, est peu conservé, c'est-à-dire de faible homologie d'un récepteur nucléaire à un autre, tant en séquence qu'en taille. Sa longueur est plus importante pour les récepteurs stéroïdiens que pour les autres récepteurs nucléaires. Il est sensible à des modifications post-traductionnelles, comme la glycosylation ou la phosphorylation, qui modulent son activité. Sa partie AF1 (*Activation Function-1 motif*) constitue une zone d'activation constitutive de la transcription ligand-indépendante qui lie des co-régulateurs.

1.2. Le domaine C

Le domaine C est le domaine le plus conservé et constitue le domaine de liaison à l'ADN. On l'appelle aussi DBD (*DNA Binding Domain*). Il est capable de se lier à l'ADN au niveau de séquences nucléotidiques spécifiques appelées éléments de réponse aux hormones ou HRE (*Hormone Responsive Elements*). Son intervention est aussi retrouvée dans une dimérisation ADN-dépendante des récepteurs, en particulier celle des récepteurs stéroïdiens.

Toutes les séquences DBD des récepteurs nucléaires sont pourvues de deux motifs en « doigts de zinc » lui conférant son architecture et contiennent deux hélices alpha assemblées perpendiculairement en raison d'interactions hydrophobes (Khorasanizadeh et Rastinejad 2001). A noter que ce domaine contient aussi la séquence d'exportation nucléaire NES (*Nuclear Exportation Signal*) du récepteur (Nagy et Schwabe 2004).

1.3. Le domaine charnière D

Le domaine D, peu conservé, fait le lien entre le DBD et le LBD (*Ligand Binding Domain*). Il est variable en taille et en séquence d'acides aminés. Il confère à la protéine une certaine flexibilité et comporte la séquence de localisation nucléaire NLS (*Nuclear Localisation Signal*).

1.4. Le domaine E/F

Egalement peu conservé, c'est le domaine de liaison au ligand appelé LBD (*Ligand Binding Domain*). Un récepteur nucléaire existe donc sous deux formes : une forme libre, non liée au ligand, ou aporécepteur, et une forme liée au ligand ou holorécepteur. Son activité transactivatrice ligand-dépendante est due au motif AF2 (*Activation Function-2 motif*) qui lie les co-régulateurs. Ce domaine est impliqué dans une dimérisation parfois ADN-indépendante des récepteurs, en particulier des récepteurs non stéroïdiens.

Le domaine E/F a été décrit comme trois couches d'hélices alpha, disposées « en sandwich », formant une cavité hydrophobe dans laquelle le ligand peut se lier. Cette cavité est scellée par un feuillet bêta double brin ainsi que par une hélice alpha, l'hélice H12, à l'extrémité C-terminale (*Figure n°2*) (Nagy et Schwabe 2004).

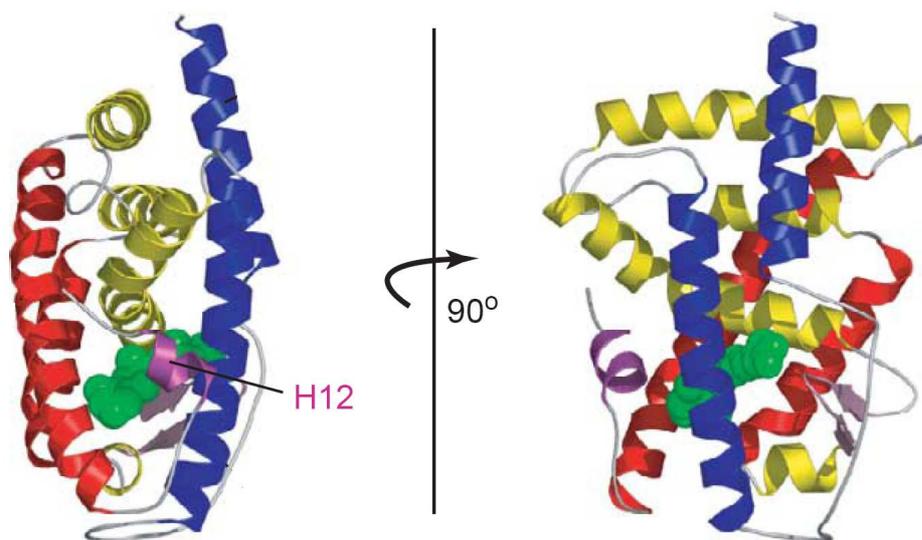


Figure n° 2 : **Structure du LBD.** Le LBD est constitué de trois couches d'hélices alpha (douze hélices alpha au total). Ces trois couches sont indiquées en bleu, jaune et rouge. Le ligand est indiqué en vert.

2. Interaction des récepteurs nucléaires avec différentes structures

2.1. Avec l'ADN

L'interaction entre les récepteurs nucléaires et leur séquence HRE implique généralement une dimérisation du récepteur. Un élément de réponse HRE est composé de

deux demi-éléments hexanucléotidiques séparés par un nombre variable de nucléotides. Le plus souvent, ces deux demi-sites se présentent en répétition inversée ou palindrome pour les récepteurs stéroïdiens, ou en répétition directe pour les récepteurs non stéroïdiens. Deux motifs hexanucléotidiques principaux sont récurrents : AGAACA et AGGTCA (*Figure n°3*).

Pour les récepteurs stéroïdiens la répétition s'effectue avec un intervalle de 3 bases et pour les récepteurs non stéroïdiens la répétition s'effectue avec un intervalle allant de 1 à 5 bases (Khorasanizadeh et al. 2001).

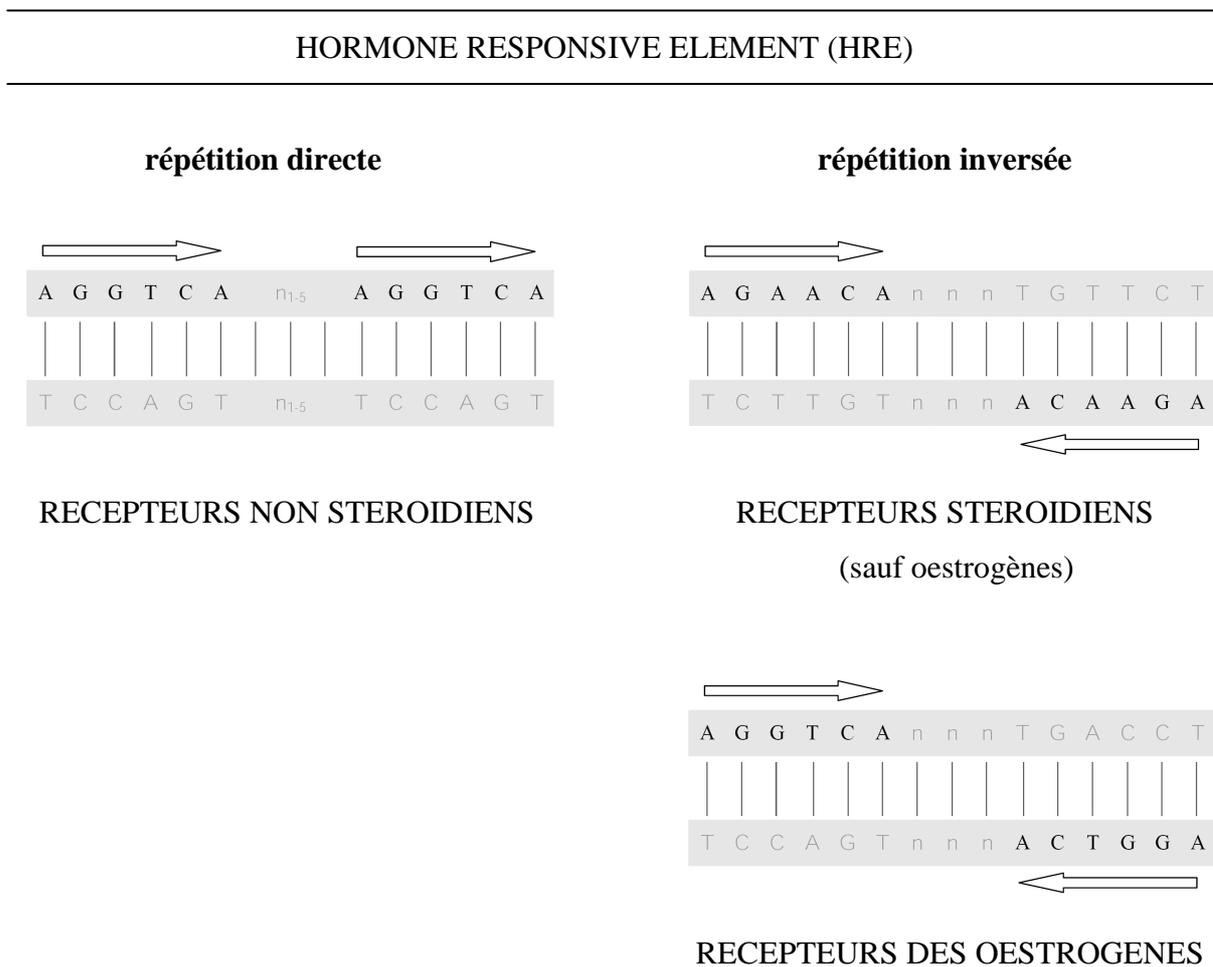


Figure n° 3 : Schéma des séquences HRE. Les récepteurs stéroïdiens, à l'exception du récepteur aux œstrogènes, se lient à la séquence HRE comportant une répétition inversée du motif 5'-AGAACA-3'. Les récepteurs aux oestrogènes se lient à la répétition inversée du motif 5'-AGGTCA-3'. Les récepteurs non stéroïdiens se lient à la séquence HRE comportant une répétition directe du motif 5'-AGGTCA-3'.

A chaque demi-élément se fixe un monomère du récepteur. Deux cas sont fréquents : soit les monomères sont identiques, cette homodimérisation est propre aux récepteurs stéroïdiens, soit les deux monomères sont différents, cette hétérodimérisation est propre aux récepteurs non stéroïdiens. L'un des deux récepteurs de l'hétérodimère est souvent le récepteur X des rétinoïdes.

En croisant ces deux critères – homo- ou hétérodimérisation (ou monomères) et répétition inversée ou directe –, les récepteurs nucléaires peuvent ainsi être classés (Figure n°4) :

	Répétition inversée	Répétition directe
 HOMODIMERES	 CLASSE I Récepteurs stéroïdiens Ex : GR, MR, PR, ER, AR	 CLASSE III Récepteurs orphelins Ex : RxR, COUP, HNF-4
 HETERODIMERES <small>avec RXR</small>		 CLASSE II Récepteurs non stéroïdiens Ex : TR, VDR, RAR, PPAR, LXR, FXR
 MONOMERES	 CLASSE IV Récepteurs orphelins, NGFI-B	

Figure n°4 : Classement des récepteurs nucléaires en fonction de leur mode de dimérisation et de la répétition directe ou inversée du motif hexanucléotidique du HRE. Classe I : récepteurs s'homodimérisant sur une répétition inversée (récepteurs stéroïdiens). Classe II : récepteurs s'hétérodimérisant avec le récepteur X des rétinoïdes sur une répétition directe (récepteurs non stéroïdiens). Classe III : récepteurs orphelins s'homodimérisant sur une répétition directe. Classe IV : récepteurs orphelins monomériques.

Une des deux hélices du DBD (l'hélice de reconnaissance) est une sous-structure cruciale pour la liaison à l'ADN, elle s'insère directement dans le grand sillon de la zone des séquences répétées. L'hélice de reconnaissance suit directement le premier doigt de zinc et interagit avec certaines bases de la séquence HRE. Il existe aussi de nombreuses interactions non spécifiques entre les chaînes basiques du DBD et les charges négatives des phosphates. Deux DBD peuvent se dimériser après leur configuration correcte au sein de l'ADN (*Figures n°5 et n°6*) (Khorasanizadeh et al. 2001).

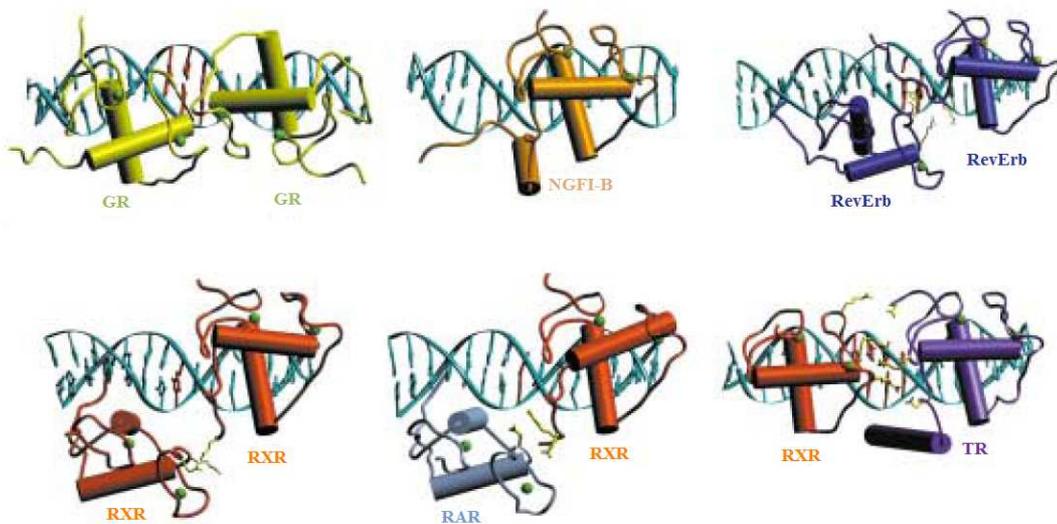


Figure n° 5 (Khorasanizadeh et al. 2001) : Structure de divers complexes DBD-HRE.

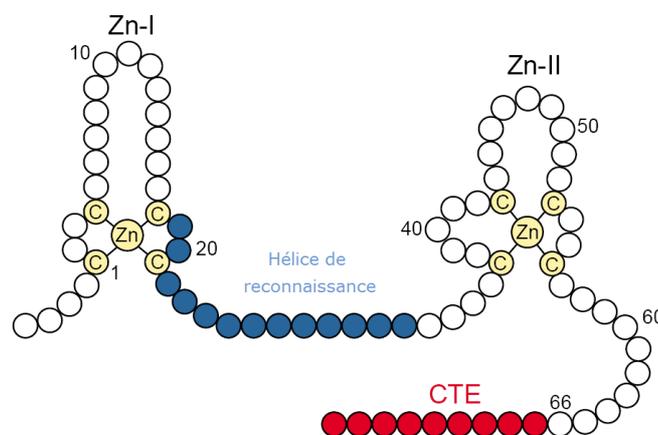


Figure n°6 (Khorasanizadeh et al. 2001) : Structure du DBD. Le DBD comporte deux hélices : une de reconnaissance (en bleu) et une autre constituant une extension C-terminale (en rouge) variable.

Deux DBD peuvent se dimériser de manière coopérative suffisante s'ils sont correctement liés à l'élément de réponse. En l'absence d'un tel élément de réponse, les dimères de récepteurs nucléaires ne se forment pas aisément en raison de la faiblesse de l'interaction protéine-protéine.

2.2. Avec des ligands

Tous les ligands des récepteurs nucléaires sont des petites molécules (de PM < 1000 daltons) et lipophiles, ce qui les rend capables de traverser les membranes cellulaires. Les ligands naturels peuvent être :

- ▶ Des hormones :
 - les hormones stéroïdes
 - les hormones thyroïdiennes (3,5,3-triiodothyronine ou T3)
- ▶ Des dérivés des vitamines A et D :
 - l'acide 9-*cis*-rétinoïque et l'acide tout-*trans*-rétinoïque, issus de la vitamine A
 - la 1,25-dihydroxy-vitamine D3, issue de la vitamine D
- ▶ Des métabolites endogènes :
 - les oxystérols, intermédiaires du métabolisme du cholestérol
 - les acides biliaires, issus du catabolisme du cholestérol
 - des lipides (acides gras polyinsaturés et eicosanoïdes)

L'interaction entre les récepteurs nucléaires et leur ligand a lieu selon deux modes principaux impliquant généralement la participation de co-régulateurs (co-activateurs et co-répresseurs).

▶ L'un est propre aux récepteurs stéroïdiens :

- En l'absence de ligand, l'aporécepteur est séquestré dans le cytoplasme et maintenu sous forme inactive par association à des protéines de choc thermique HSP (*Heat Shock Proteins*), ou protéines chaperonnes qui masquent le signal de localisation nucléaire.
- En présence de ligand, le récepteur subit un changement conformationnel qui, relarguant les protéines HSP, démasque le NLS. Après migration dans le noyau,

l'holorécepteur se fixe à la séquence HRE sous forme d'homodimère. A l'aide de co-régulateurs recrutés, il modifie l'activité transcriptionnelle du gène régulé.

La localisation intracellulaire des récepteurs stéroïdiens est encore controversée ; en l'absence de ligand, les récepteurs des hormones sexuelles seraient localisés dans le noyau, alors que ceux des hormones minéralo- et glucocorticoïdes seraient dans le cytoplasme.

► L'autre est propre aux récepteurs non stéroïdiens :

- En l'absence de ligand, l'aporécepteur, localisé dans le noyau, se fixe à la séquence HRE sous forme d'hétérodimère. Il est actif et, à l'aide de co-régulateurs recrutés, modifie l'activité transcriptionnelle du gène régulé.

- En présence du ligand, le récepteur subit un changement conformationnel qui entraîne un échange de co-régulation, inversant la modification initiale de l'activité transcriptionnelle du gène régulé.

La plupart des récepteurs nucléaires ont une très haute affinité pour un unique ligand spécifique, celui-ci pouvant donc activer le récepteur à faible concentration. C'est le cas des récepteurs aux hormones stéroïdes. D'autres récepteurs ont une faible affinité pour leurs multiples ligands spécifiques, ceux-ci agissant donc à une concentration plus élevée. Les ligands ont en commun un caractère non polaire, qui leur permet de se lier à la cavité hydrophobe du LBD. Cependant ces ligands peuvent varier considérablement en taille. La spécificité du ligand est due à un nombre limité de contacts polaires stéréospécifiques et à la forme de la cavité. Les récepteurs ayant une haute affinité pour leur ligand spécifique ont une petite cavité. Les récepteurs pouvant lier de multiples ligands avec une faible affinité ont une cavité plus large (Nagy et Schwabe 2004).

2.3. Avec des récepteurs membranaires

Une cellule vivante reçoit en permanence de nombreux signaux extérieurs, captés par des récepteurs membranaires et des récepteurs nucléaires, signaux qu'elle doit intégrer pour y répondre de façon adaptée. Les récepteurs membranaires initient des voies de signalisation menant souvent à l'activation de protéines kinases et à l'activation de facteurs

de transcription. Quant aux récepteurs nucléaires, ils sont eux-mêmes des facteurs de transcription.

L'intégration de ces signaux repose en partie :

- d'une part sur le contrôle de l'activité des récepteurs nucléaires par phosphorylation par des protéines kinases activées par des récepteurs membranaires
- et d'autre part sur des interactions, souvent négatives, entre les récepteurs nucléaires et les facteurs de transcription activés par les récepteurs membranaires

Trois principaux modes d'interaction négative peuvent être décrits :

- le quenching (ou atténuation). Le récepteur nucléaire, en se liant à l'ADN, empêche le facteur de transcription d'interagir avec la machinerie transcriptionnelle de base.

- le tethering (ou accrochage). Le récepteur nucléaire, sans se lier à l'ADN, interagit directement avec le facteur de transcription, l'empêchant d'interagir avec la machinerie transcriptionnelle de base.

- le squelching (ou engluement). Le récepteur nucléaire, sans se lier à l'ADN, entre en compétition avec le facteur de transcription pour un ou des co-activateurs communs et en quantité limitante, l'empêchant d'interagir avec la machinerie transcriptionnelle de base.

Dans les 3 cas, l'interaction protéine-protéine entre le récepteur nucléaire et le facteur de transcription est responsable d'une transrépression par le récepteur nucléaire du gène contrôlé par le facteur de transcription sous la dépendance d'un récepteur membranaire.

3. Mécanismes de modification de l'activité transcriptionnelle

Les récepteurs nucléaires se lient à l'ADN pour modifier l'activité de transcription de certains gènes. Lorsque le récepteur est lié à son ligand (souvent une hormone), l'élément de réponse aux hormones est régulé positivement si l'expression du gène est activée, et négativement si l'expression du gène est inhibée. La modification de l'activité

transcriptionnelle du gène entraîne la modification de la quantité de protéine produite, qui, à son tour, entraîne par exemple la modification de la vitesse d'un processus métabolique.

Dans la plupart des cas, le récepteur fixé sur l'élément de réponse recrute des co-régulateurs qui interagissent avec les facteurs généraux formant le complexe d'initiation de la transcription, ce qui augmente ou diminue l'activité transcriptionnelle de base.

3.1. Les co-régulateurs

Certains co-activateurs possèdent une activité histone transacétylase et sont donc capables d'acétyler les histones, ce qui conduit à une déstabilisation, favorable à la transcription, de la structure nucléosomale. D'autres sont dépourvus d'activité transacétylase mais peuvent être dotés d'activité toute aussi intéressante comme la facilitation de la fixation de l'ARN polymérase II. A de rares exceptions près, les co-activateurs contiennent un ou plusieurs motifs riche en Lysine LxxLL (où x est un acide aminé quelconque) impliqués dans l'interaction avec le LBD du récepteur.

Les co-répresseurs recrutent des histones désacétylases. L'enlèvement des groupes acétyl des histones, conduit à une stabilisation, défavorable à la transcription, de la structure nucléosomale. En général les co-répresseurs se lient aux récepteurs nucléaires dépourvus de ligand et sont déplacés par l'arrivée du ligand. A noter que des antagonistes des récepteurs nucléaires peuvent déplacer le co-répresseur ou bien le laisser lier et que des agonistes inverses augmentent en réalité l'interaction du co-répresseur avec le récepteur. Les co-répresseurs contiennent, eux, le motif LxxxIxxx (Nagy et Schwabe 2004).

3.2. Dimérisation des récepteurs nucléaires

En croisant les 2 critères – mode de dimérisation (homo- ou hétérodimérisation) et HRE (positif ou négatif) –, les mécanismes de modification de l'activité transcriptionnelle peuvent être ainsi classés :

► Homodimérisation des hormones stéroïdes.

Seuls les holorécepteurs sont fixés à leurs éléments de réponse. Si l'élément de réponse est positif, la fixation de l'holorécepteur à l'ADN conduit au recrutement de co-

activateurs et de protéines à activité histone acétyltransférase ; il s'ensuit une activation de la transcription du gène. Si l'élément de réponse est négatif (cas rare) la fixation de l'holorécepteur à l'ADN conduit à des événements mal connus (recrutement d'éventuels co-répresseurs ? recouvrement de la TATA box ?) ; il s'ensuit une inhibition de la transcription du gène (Figure n°7).

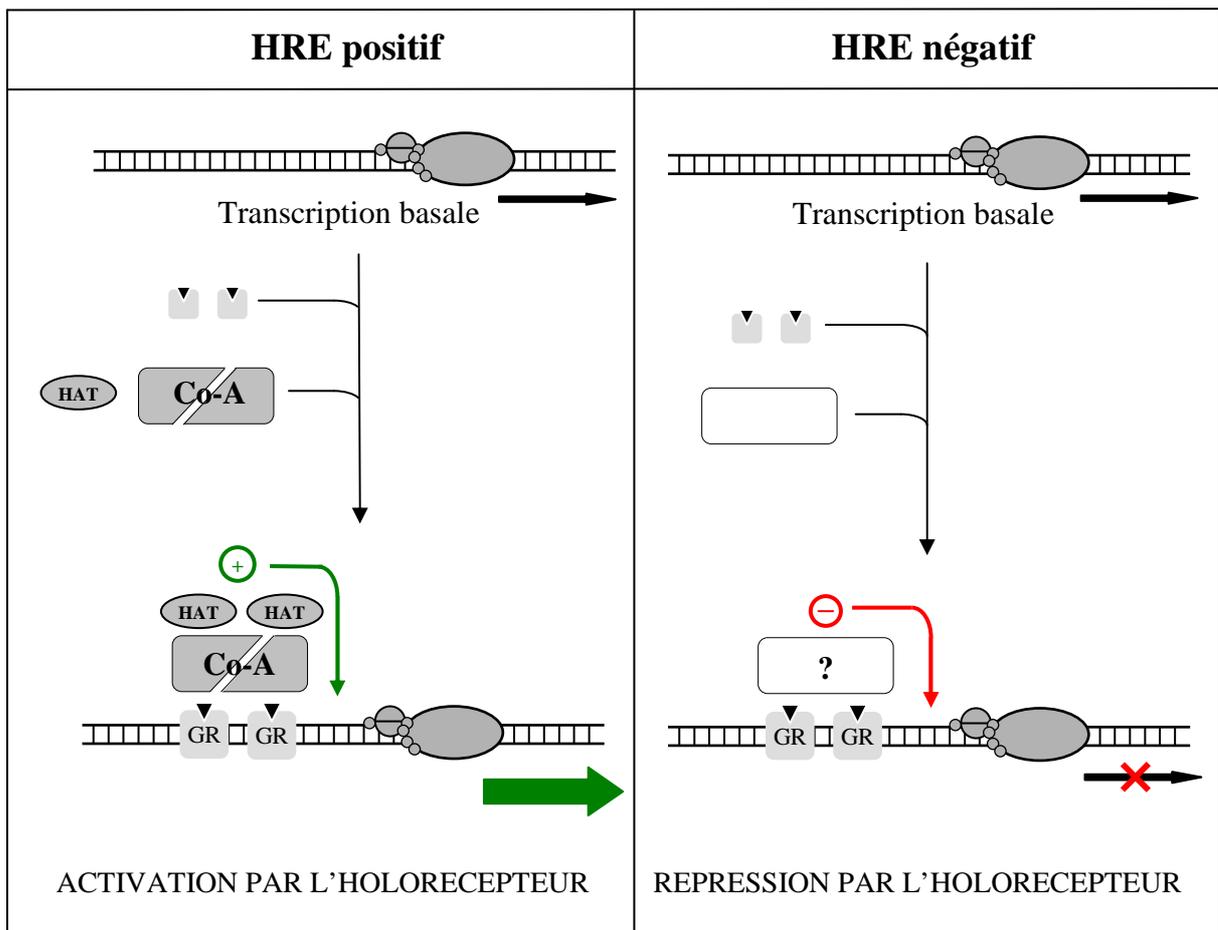


Figure n°7 : Mécanisme de modification de l'activité transcriptionnelle pour le récepteur des glucocorticoïdes, un récepteur stéroïdien. (Co-A : co-activateur, HAT : histone acétyltransférase)

► **Hétérodimérisation des hormones non stéroïdes.** Les récepteurs (apo- ou holorécepteurs) sont fixés en permanence à leur élément de réponse.

Si l'élément de réponse est positif :

- En l'absence de ligand , la fixation de l'aporécepteur à l'ADN conduit au recrutement de co-répresseurs et de protéines à activité histone désacétylase ; il s'ensuit une répression constitutive de la transcription du gène.

- En présence du ligand, sa fixation sur l'aporécepteur conduit à l'association de co-activateurs et de protéines à activité histone acétyltransférase ; la levée de la répression par l'holorécepteur suivie de l'activation stimule la transcription du gène.

Si l'élément de réponse est négatif :

- En l'absence du ligand, la fixation de l'aporécepteur à l'ADN conduit à des événements mal connus. Il s'ensuit une activation constitutive de la transcription du gène.
- En présence du ligand, sa fixation sur l'aporécepteur conduit à l'association de co-represseurs et de protéines à activité histone desacétylase ; la levée de l'activation par l'holorécepteur suivie de la répression inhibe la transcription du gène (*Figure n°8*).

3.3. Régulation de l'activité par des modifications post-traductionnelles

La phosphorylation est une forme de régulation post-traductionnelle qui peut affecter les domaines comme AF1, LBD ou DBD. Les acteurs de cette phosphorylation peuvent être des kinases associées à des facteurs de transcription de la machinerie transcriptionnelle de base, comme par exemple CDK7 qui fait partie du complexe TFIID, ou des kinases activées en réponse à des signaux transmis par les MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) les PKA ou PKC (*Protein Kinase A et Protein Kinase C*). La phosphorylation facilite souvent le recrutement de co-activateurs ou de composants de la machinerie transcriptionnelle de base. Mais la phosphorylation peut aussi à l'inverse agir sur la réponse transcriptionnelle, par exemple en diminuant l'affinité du récepteur pour son ligand, en induisant des changements conformationnels au niveau du LBD (Gronemeyer et al. 2004). Les récepteurs nucléaires peuvent aussi être ubiquitinylés en vue de leur dégradation par le protéasome.

4. Classification des récepteurs nucléaires

En fonction des analogies de structure primaire, la superfamille des récepteurs nucléaires est divisée en 6 familles, issues d'un même gène ancestral ayant divergé au cours de l'évolution (*Figure n°9*). Pour chacun des récepteurs, il existe souvent plusieurs isotypes, c'est-à-dire des récepteurs apparentés codés par des gènes différents, ou plusieurs isoformes, c'est à dire des récepteurs codés par un même gène mais issus de promoteurs alternatifs, d'épissages alternatifs ou de sites de polyadénylation différents.

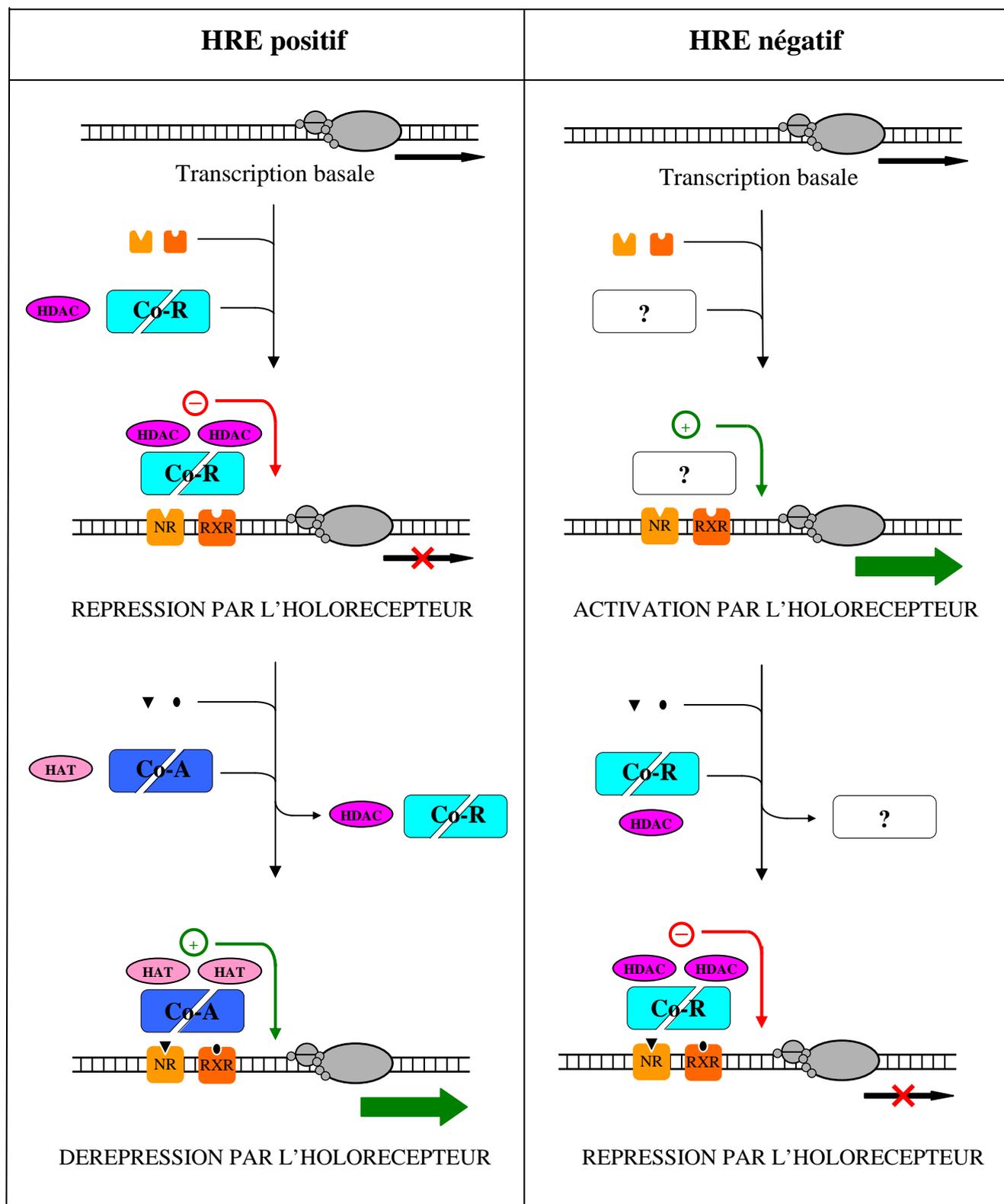


Figure n°8 : Mécanisme de modification de l'activité transcriptionnelle pour les récepteurs non stéroïdiens.
 (Co-A : co-activateur, Co-R : co-répresseur, HAT : histone acétyltransférase, HDAC : histone désacétylase)

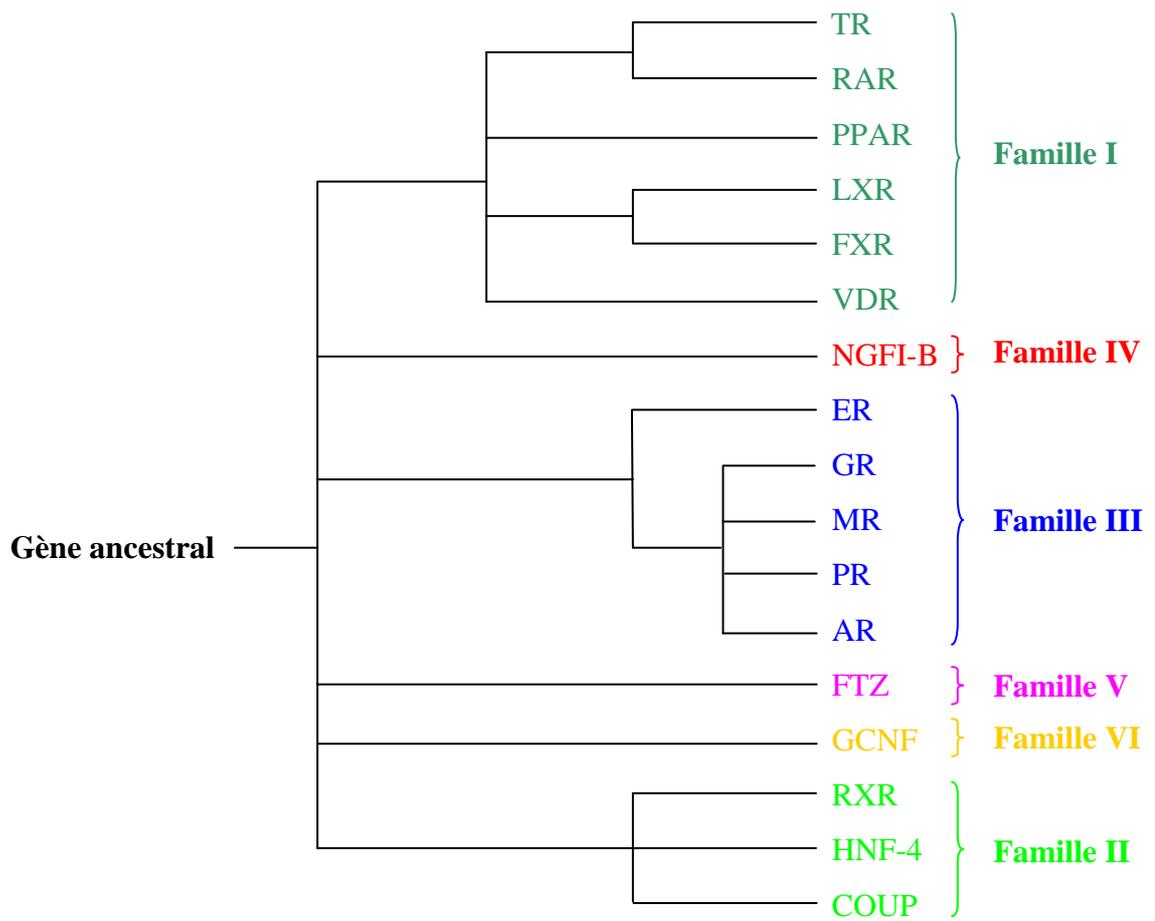


Figure n°9 : Arbre phylogénétique des récepteurs nucléaires.

CHAPITRE II : Données générales sur les PPAR

Les PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) ont été découverts en 1990 et constituent une famille de récepteurs nucléaires. Ils ont été nommés ainsi en raison de la prolifération des peroxysomes qu'ils induisent dans le foie des rongeurs suite à leur activation. Les PPAR sont une des familles de récepteurs nucléaires les plus étudiées en raison de leur intérêt thérapeutique actuel et futur. Ils présentent des caractéristiques communes aux récepteurs nucléaires, détaillées dans le chapitre précédent, et des particularités que nous détaillerons dans ce chapitre.

1. Classification des PPAR

Les PPAR, comme les autres récepteurs nucléaires, possèdent une structure moléculaire composée de domaines fonctionnels. Trois isotypes majeurs de PPAR, codés par des gènes différents, ont été identifiés : PPAR α ou NR1C1 (*Nuclear Receptor subfamily 1, Groupe C, Membre 1*), PPAR β/δ ou NR1C2 et PPAR γ ou NR1C3. Ces 3 isotypes possèdent une structure similaire. Chez la souris, les gènes PPAR α , PPAR γ et PPAR β/δ sont situés respectivement sur les chromosomes 15, 6 et 17. Chez l'homme, ils sont localisés respectivement sur les chromosomes 22, 3 et 6.

Ces trois PPAR présentent entre 78 et 86% d'identité dans leur domaine de fixation à l'ADN et entre 63 et 71% dans leur domaine de fixation du ligand. De manière surprenante, il semble que les PPAR aient connu une vitesse d'évolution particulièrement rapide car, pour un isotype donné, il existe des différences conséquentes entre les séquences issues de diverses espèces. Il est tentant de rapprocher ce taux d'évolution rapide de la large diversité de ligands des PPAR et des différences de reconnaissance de certains ligands entre les PPAR de différentes espèces (Desvergne et Wahli 1999).

PPAR α a été le premier des trois PPAR à être identifié, chez la souris en 1990 (Issemann et Green 1990). Le gène PPAR α murin couvre environ 30 Kbp d'ADN génomique (Gearing et al. 1994).

Le gène des PPAR γ contient 3 promoteurs différents donc génère 3 transcrits différents : PPAR γ 1, PPAR γ 2 et PPAR γ 3 (Fajas et al. 1998). Les transcrits de PPAR γ 1 et de PPAR γ 3 sont traduits en des protéines identiques PPAR γ 1. Deux isoformes des PPAR γ

sont exprimées à un niveau significatif chez la souris et l'homme : $\gamma 1$ et $\gamma 2$ (Zhu et al. 1995, Elbrecht et al. 1996). Ces deux formes diffèrent par le fait que $\gamma 2$ a une trentaine d'acides aminés de plus à son extrémité N-terminale en raison d'un site promoteur différent. Le gène PPAR γ s'étend, chez l'homme comme chez la souris, sur plus de 100 Kbp d'ADN génomique.

Le sous-type PPAR β/δ est nommé ainsi car ce sous-type diverge considérablement du xénope aux mammifères (PPAR β chez le xénope et PPAR δ chez les mammifères). Il semblerait que PPAR β et PPAR δ soient des orthologues divergeants (Takada et al. 2000). Le gène murin PPAR δ couvre, lui, environ 70 Kpb.

2. Distribution tissulaire des PPAR

2.1. Distribution tissulaire des PPAR α

Chez le rat adulte, les principaux sites d'expression des PPAR α sont le foie, le coeur, les reins, le tissu adipeux brun, la muqueuse intestinale, la rétine, la glande surrénale, le muscle squelettique, les îlots du pancréas et les cellules musculaires lisses (Bookout et al. 2006, Braissant et al. 1996, Issemann et Green 1990, Kliewer et al. 1994, Lemberger et al. 1996, Zhou et al. 1998).

Chez l'homme, le niveau d'expression des PPAR α dans le foie semble nettement inférieur au niveau d'expression observé chez les rongeurs (Palmer et al. 1998). Les PPAR α ont également été détectés dans le coeur, les reins, le muscle squelettique et le gros intestin (Auboeuf et al. 1997, Mukherjee et al. 1997b). De manière générale, l'expression tissulaire et histologique des PPAR α apparaît très cohérente avec son rôle majeur dans l'activation de l'oxydation mitochondriale et peroxysomale des acides gras. Les principaux organes qui catalysent des acides gras (coeur, muscle squelettique, foie, muqueuse intestinale, reins) expriment des niveaux élevés de PPAR α .

2.2. Distribution tissulaire des PPAR γ

Chez les rongeurs adultes, PPAR γ est essentiellement exprimé dans les tissus adipeux blanc et brun (Bookout et al. 2006, Tontonoz et al. 1994b). Son expression est

également détectée à des niveaux conséquents dans la muqueuse intestinale du colon et du caecum (Bookout et al. 2006, Lefebvre et al. 1998, Mansén et al. 1996, Saez et al. 1998) ainsi que dans certains tissus lymphoïdes comme la rate (chez les rongeurs uniquement) et les plaques de Peyer (Braissant et al. 1996, Lemberger et al. 1996) et à des niveaux plus faibles dans la rétine, le muscle squelettique, le foie, l'os ou la peau. Son expression fluctue avec le cycle circadien dans le foie et dans le tissu adipeux blanc (Yang et al. 2006).

Chez l'homme, les PPAR γ 1 et PPAR γ 2 sont exprimés à des niveaux élevés dans le tissu adipeux et à de faibles niveaux dans le muscle et les PPAR γ 1 sont également détectés dans le foie, le coeur, les reins et le gros intestin (Fajas et al. 1997, Mukherjee et al. 1997b, Vidal-Puig et al. 1997). Les PPAR γ sont également exprimés à des niveaux modestes dans divers tissus ou populations cellulaires et notamment dans les monocytes et les macrophages (Nagy et al. 1998, Ricote et al. 1998a, Tontonoz et al. 1998). Enfin, l'isoforme PPAR γ 3 présente une expression limitée au tissu adipeux, au colon et aux macrophages (Fajas et al. 1998).

2.3. Distribution tissulaire des PPAR β/δ

Chez le rat adulte, le niveau d'expression des PPAR β est relativement abondant, souvent plus élevé que celui de PPAR α et PPAR γ dans de nombreux tissus (Escher et al. 2001). C'est l'isotype le plus abondant dans le système nerveux central chez le rat adulte (Braissant et al. 1996, Cullingford et al. 1998, Lemberger et al. 1996a). Bien qu'ubiquitaire, les PPAR β sont un peu plus abondamment exprimés dans les reins et le long de l'intestin avec une expression qui croît du duodénum au colon et une expression relativement faible dans le foie comparativement au tube digestif (Bookout et al. 2006; Escher et al. 2001). Dans le foie et le tissu adipeux brun, les PPAR β semblent présenter une expression qui fluctue en fonction du rythme circadien (Yang et al. 2006). Une forte expression des PPAR β a également été détectée dans les cellules de Sertoli (Braissant et al. 1996, Lemberger et al. 1996) et dans les ostéoclastes (Mano et al. 2000). L'expression des PPAR β est également fortement augmentée dans l'endomètre, au site d'implantation du blastocyste, lors de la nidation (Lim et al. 1999). Chez l'homme, les PPAR δ semblent également ubiquitaires, présentant un niveau d'expression modérée et une répartition tissulaire qui semble globalement en accord avec les résultats obtenus chez les rongeurs avec une expression plus élevée dans le placenta, le gros intestin et le muscle (Auboeuf et al. 1997). Le statut nutritionnel semble constituer un régulateur important de l'expression

des PPAR δ . Le jeûne réduit fortement leur expression dans les reins et le foie (Escher et al. 2001) et l'augmente fortement dans le muscle squelettique (Holst et al. 2003). L'exercice physique a également été montré comme un stimulateur important de l'expression des PPAR δ au niveau musculaire (Luquet et al. 2003).

3. Ligands des PPAR

LIGANDS	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
Acide eicosatétraénoïque	++	nd	nd
Acide docosatetraénoïque	+	+	+
Acide linoléique	+	+	+
Acide arachidonique	+	+	+
Acides gras saturés (C6-C18)	+	nd	+
Prostaglandine J2	++	++	++
Prostaglandine I2	++	+	++
Prostaglandine A _{1/2}	++	+	++
Prostaglandine D ₂	++	+	+
Prostaglandines du groupe E	-	-	-
Prostaglandines du groupe F	-	-	-
Acide hydroxyeicosapentaénoïque (8-HEPE)	++	+	nd
Acide hydroxyeicosatetraénoïque (8-HETE)	+++	nd	-
Leucotriène B4	nd	++	nd

Tableau n°1 (Bishop-Bailey 2000) : **Activateurs endogènes des PPAR**. + + + : activateurs agissant à des concentrations nanomolaires ; + + : à des concentrations micromolaires basses ; + : à des concentrations micromolaires élevées ; - : pas d'effet après liaison au récepteur ; nd : absence d'information.

3.1. Ligands des PPAR α

Les PPAR α peuvent être activés par une large variété endogène d'acides gras saturés et insaturés dont l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide palmitoléique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide arachidonique, et les dérivés des eicosanoïdes (Gottlicher et al. 1992) (*Figure n°10*) (*Tableau n°1*). Ce qui est caractéristique des PPAR α , c'est le vaste spectre de ligands. Le plus puissant eicosanoïde agissant comme ligand activateur des PPAR α est sans doute l'acide 8(S)hydroxyéicosatétranoïque ou 8(S)HETE. La plupart de ces acides gras agissent à des concentrations micromolaires. Parmi les PPAR, les PPAR α semblent avoir la meilleure affinité pour les acides gras polyinsaturés. Les acides gras saturés sont les acides gras de moindre affinité pour les PPAR (Desvergne and Wahli, 1999). Des travaux plus récents ont montré que plusieurs acides gras présentaient des affinités de l'ordre du nM pour les PPAR α (Ellinghaus et al. 1999, Hostetler et al. 2006, Hostetler et al. 2005, Lin et al. 1999), largement compatibles avec les concentrations circulantes mais surtout compatibles avec les concentrations intracellulaires et intranucléaires estimées de ces acides gras. Ces travaux récents (Hostetler et al. 2006, Hostetler et al. 2005) ainsi que des plus anciens (Forman et al. 1997) suggèrent que les acyl-CoA pourraient constituer de meilleurs ligands et activateurs que les acides gras correspondants. Il est probable que le rôle physiologique des PPAR α soit d'être sensible à la quantité totale des acides gras entrant dans les tissus métaboliquement actifs.

Les fibrates, des acides carboxyliques amphiphatiques utilisés dans le traitement des hypertriglycéridémies, sont des ligands des PPAR α . Le clofibrate est le chef de file de cette classe et a été identifié avant que les PPAR ne soient découverts (*Figure n°10*). Chez l'homme les fibrates doivent être utilisés à forte dose pour exercer leur activité hypolipémiante. Récemment, l'ureidofibrate (GW2331), a été trouvé comme agissant à des concentrations nanomolaires pour activer les PPAR α et γ . Il existe d'autres ligands exogènes des PPAR α : d'autres fibrates (bezafibrate, fénofibrate, gemfibrozil), la nafenopine et WY-14643.

3.2. Ligands des PPAR γ

Les PPAR γ peuvent se lier à des molécules endogènes comme les acides gras et des dérivés des eicosanoïdes à des concentrations micromolaires, avec une préférence pour les

acides gras polyinsaturés tels que l'acide linoléique et l'acide arachidonique (Xu et al. 1999) (*Tableau n°1*). Cette affinité micromolaire est en adéquation avec le taux sérique de ces composés. Cependant leurs concentrations intracellulaires sont mal connus. Des dérivés des prostaglandines tels que la 15-desoxy-delta-12-14-PGJ2 (15d-PGJ2) ont été identifiés comme des agonistes des PPAR γ (Forman et al. 1995). Des lipides oxydés tels que les 9-HODE (acide 9-hydroxyoctadécadiénoïque), 13-HODE (acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque) et 15-HETE (acide 15-hydroxyeicosatétranoïque) ont été aussi trouvés comme des activateurs des PPAR γ dans les trophoblastes primaires humains (Nagy et al. 1998). Plus récemment, un alkyl phospholipide oxydé, l'hexadecyl azelaoyl phosphatidylcholine, a été montré comme un ligand agoniste endogène des PPAR γ (Davies et al. 2001).

Les thiazolidinediones (TZD) (*Figure n°10*) sont les activateurs synthétiques des PPAR γ les plus connus, qui ont la propriété d'améliorer la sensibilité à l'insuline et de diminuer la glycémie chez les patients diabétiques de type 2. L'isoxazolidinedione (JTT-501) (Shibata et al. 1999), agit aussi sur les PPAR α à forte concentration. GW2570 est un agoniste, non TZD, sélectif des PPAR γ ayant une action antidiabétique chez l'homme (Willson et al. 2000).

De nouveaux agonistes partiels et antagonistes des PPAR γ ont été récemment identifiés. L'acide triterpéno 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28oïque (CDDO) est un agoniste partiel avec des propriétés anti-inflammatoires (Wang et al. 2000). Le bisphenol diglycidyl ether et LG-100641 ont été identifiés comme des antagonistes des PPAR γ (Wright et al. 2000, Mukherjee et al. 2000). Un antagoniste des PPAR γ , GW0072, a été rapporté pour interagir avec différents acides aminées du LBD et bloquant la différenciation des adipocytes (Oberfield et al. 1999). Bien que ces composés aient peu d'intérêt clinique pour l'instant, ils sont utilisés pour comprendre la physiologie des PPAR γ et pour l'identification de nouveaux ligands.

En plus de la méthode de synthèse chimique, la recherche sur des produits naturels a aussi trouvé des agonistes des PPAR γ tirés de plantes médicinales comme le saurufuran A tiré de *Saururus chinensis* (Hwang et al. 2002), des flavonoïdes tels que la chrysin, l'apigénine ou le kampferol (Liang et al. 2001) ainsi que des composés phénolés tirés de *Glycyrrhiza uralensis* (Kuroda et al. 2003).

Des AINS (*Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens*) dont l'ibuprofène, l'indométhacine, le fénoprofène, ont montré exercer une activité sur les PPAR γ et α (Lehmann et al. 1997).

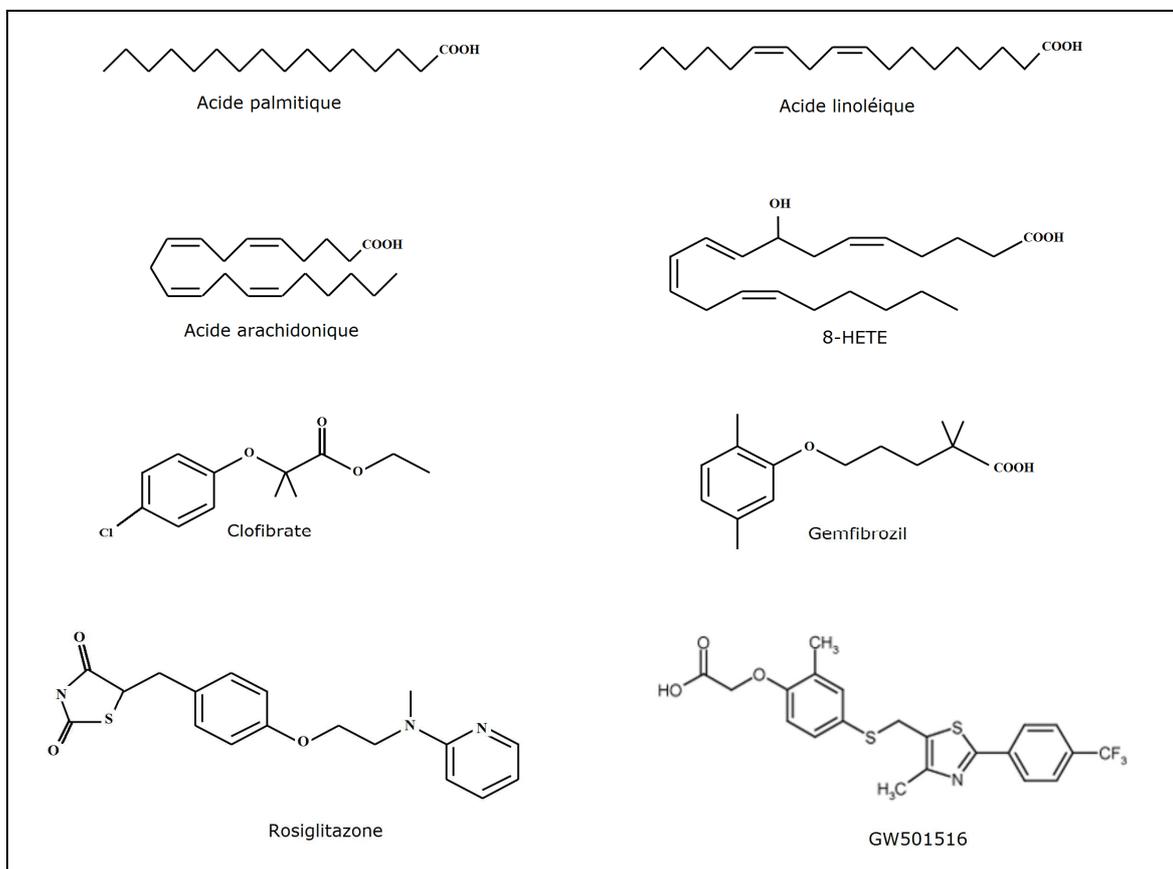


Figure n°10 : *Structure de quelques exemples de ligands des PPAR. Les acides gras et les dérivés des eicosanoïdes sont des agonistes des PPAR. Le clofibrate et le gemfibrozil sont des agonistes des PPAR α . La rosiglitazone, un thiazolidinedione, est un agoniste des PPAR γ . GW501516 est un agoniste des PPAR β/δ . 8-HETE : acide 8-hydroxyéicosatetraénoïque.*

3.3. Ligands des PPAR β/δ

Comme les autres PPAR, les PPAR β/δ interagissent avec les acides gras saturés et insaturés tels que l'acide dihomog γ -linoléique, l'EPA (épiandrostérone) et l'acide arachidonique (*Tableau n°1*). Les acides gras polyinsaturés ont une faible affinité micromolaire pour les PPAR δ (Forman et al. 1997). Leur sélectivité de ligand est intermédiaire entre PPAR α et PPAR γ (Xu et al. 1999). L'acide palmitique, et son analogue

métabolique l'acide 2-bromopalmitique, ont été identifiés comme des agonistes des PPAR β/δ (Amri et al. 1995). Des eicosanoïdes tels que PGA1 et PGD2 ont été montrés comme activateurs des PPAR β/δ (Yu et al. 1995).

La carbaprostacycline, une prostaglandine hémisynthétique, est aussi un agoniste micromolaire des PPAR β/δ (Forman et al. 1997). Le taux physiologique de son précurseur naturel, la prostacycline, n'est pas connu en raison de son instabilité métabolique.

Dans le but de définir le rôle physiologique des PPAR β/δ , des efforts ont été faits pour développer de nouveaux composés qui activent ce récepteur de manière sélective tels que L-165041 et GW501516 (*Figure n°10*). A noter que les AINS antagonisent les PPAR δ .

On a aussi présenté un agoniste potentiel des 3 isoformes des PPAR : L-796449, un dérivé de l'acide phénylacétique (Berger et al. 1999, Berger et al. 2001).

4. Mécanisme d'action des PPAR

4.1. RXR et hétérodimérisation

Contrairement aux récepteurs des hormones stéroïdes, les PPAR forment un hétérodimère avec le récepteur des rétinoïdes RXR (Miyata et al. 1994) (*Figure n°11*). Comme les PPAR, RXR existe sous 3 isotypes ; RXR α , RXR β et RXR γ chacun d'eux étant activés par l'agoniste endogène acide 9-*cis* rétinoïque (Mangelsdorf et al. 1992). Aucun rôle spécifique n'a été trouvé pour ces différents isotypes. Cependant, des agonistes synthétiques des RXR peuvent activer le complexe PPAR-RXR et par cela obtenir un effet antidiabétique similaire à celui observé en utilisant des agonistes des PPAR. Cela a été observé chez des souris diabétiques (Mukherjee et al. 1997a).

4.2. PPRE

Les PPRE (*PPAR Response Element*) (*Figure n°11*) sont constitués de deux séquences de six nucléotides AGGTCA directement répétées et séparées par un seul nucléotide. Les éléments adjacents en *cis* du PPRE (spécialement en 5') semblent jouer un rôle dans la liaison sélective des PPAR à leur PPRE (Wahli et al. 1995). Curieusement,

PPAR-RXR se lie au PPRE avec une polarité inversée par rapport au dimère VDR-RXR et TR-RXR sur les éléments DR3 et DR4 respectivement (Ijpenberg et al. 1997).

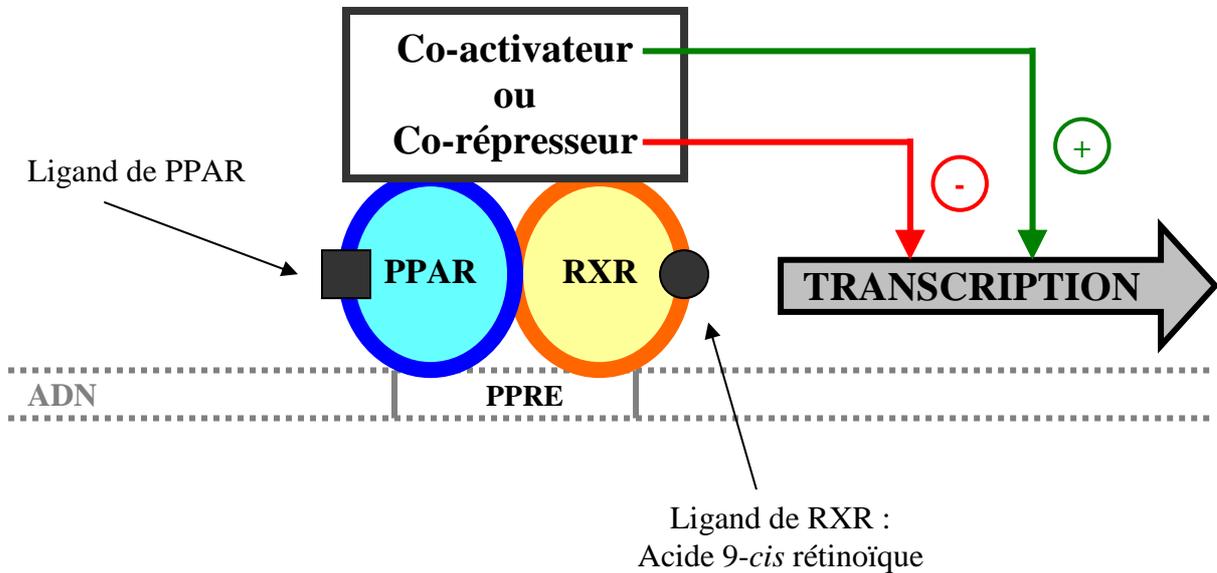


Figure n°11 : **Mécanisme d'action des PPAR.** Le récepteur nucléaire PPAR forme un dimère avec le récepteur aux rétinoïdes RXR. Ce dimère se lie à une séquence d'ADN spécifique PPRE.

4.3. Co-activateurs et co-répresseurs

Plusieurs cofacteurs protéiques, co-activateurs ou co-répresseurs, modulent la capacité des récepteurs nucléaires à initier ou réprimer la transcription (Figure n°11). Les co-activateurs interagissent avec les récepteurs nucléaires d'une manière ligand-dépendante (Lemberger et al. 1996). A l'état libre, le récepteur nucléaire hétérodimérisé s'associe à des multiples co-répresseurs à activité histone désacétylase comme NCoR (*Nuclear receptor Co-Repressor*) ou SMRT (*Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormone receptor*) (Hörlein et al. 1995, Chen et al. 1995). Des co-activateurs tels que PBP (*PPAR Binding Protein*) (Zhu et al. 1997), avec une activité histone acétylase, initient des séquences d'événements induisant la transcription du gène cible.

4.4. Régulation de l'activité par des modifications post-traductionnelles

Des cascades de signalisation intracellulaires telles que la voie des MAPK et les protéines PKA et PKC intègrent des signaux depuis la membrane plasmique pour moduler l'activité des PPAR à travers des phosphorylations. La phosphorylation des PPAR régulent leur affinité pour leurs ligands, RXR, des cofacteurs ou encore les gènes cibles (Feige et al. 2006). Autre que ces effets directs de phosphorylation, l'activité des PPAR peut être modulée en régulant leur propre expression. Par exemple, la PKC et la voie kinasique du stress induisent l'expression des PPAR α et des PPAR β (Yaacob et al. 2001, Tan et al. 2001).

Les PPAR peuvent être ubiquitinylés en vue de leur dégradation par le protéasome 26S. Leur dégradation est améliorée par la liaison à leurs ligands par un mécanisme qui requiert certainement une conformation active du récepteur (Hauser et al. 2000). Par contre, les agonistes des PPAR α stabilisent le récepteur (Blanquart et al. 2002, Hirotsu et al. 2001). Curieusement, le co-activateur p300 stimule les enzymes intervenant dans l'ubiquitinylation (Grossman et al. 2003).

La sumoylation (*Small Ubiquitin-like Modifier*) est un processus similaire à l'ubiquitinylation par lequel des protéines homologues à l'ubiquitine sont liées de façon covalente aux protéines cibles. Cette sumoylation, selon l'acide aminé cible, peut exercer un effet inhibiteur ou activateur sur l'activité des PPAR (Feige et al. 2006).

5. Rôles physiologiques divers des PPAR

5.1. Rôles physiologiques des PPAR α

- Métabolisme lipidique, inflammation et athérosclérose : les agonistes des PPAR α jouent un rôle clé dans la régulation de la β -oxydation. De plus, ils stimulent aussi la capture cellulaire des acides gras en augmentant l'expression de la protéine de transport des acides gras. Aussi, les agonistes des PPAR α diminuent le taux plasmatique des TAG en stimulant l'expression de la LPL (Lipoprotéine Lipase) et en inhibant l'expression de

l'apo C-III (apolipoprotéine C-III) dans le foie. Les agonistes des PPAR α ont aussi rapporté activer l'expression de l'apo A-I et de l'ABCA1 (*ATP Binding Cassette transporter A1*). Les agonistes des PPAR α exercent aussi un effet anti-inflammatoire dans les cellules vasculaires en induisant l'inhibition de l'expression de VCAM-1 cytokine-induite (*Vascular Cell Adhesion Molécule 1*) (Marx et al. 1999) et en augmentant l'expression de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (Goya et al. 2004), suggérant donc un bénéfice en terme de prévention cardiovasculaire. Dans les cellules endothéliales, les agonistes des PPAR α réduisent la concentration plasmatique de IL-6 et diminuent l'expression des COX2 dans les cellules musculaires lisses vasculaires (Staels et al. 1998).

5.2. Rôles physiologiques des PPAR γ

- Différenciation adipocytaire : l'adipogénèse provient d'un processus de différenciation d'une préadipocyte précurseur en adipocyte, processus lié à l'activation des PPAR γ . Mais l'activation des PPAR γ peut aussi promouvoir l'apoptose des adipocytes.

- Sensibilisation à l'insuline : les thiazolidinediones (TZD), des agonistes des PPAR γ , augmentent la sensibilité à l'insuline et sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2.

- Cancer : les propriétés apoptotiques et de différenciation cellulaire des PPAR γ ont été utilisées en chimiothérapie contre différentes tumeurs humaines (cerveau, colon, prostate, pancréas et glande pituitaire) (Koeffler 2003, Leibowitz et Kantoff 2003, Bull 2003, Tsujie et al. 2003, Heaney 2003).

- Inflammation et athérosclérose : les agonistes des PPAR γ ont montré avoir des effets antiathérosclérotiques dans différents modèles animaux. Cependant ces agonistes ont aussi un effet délétère par la surexpression de récepteurs scavengers CD36 qui captent les LDL oxydés (Tontonoz et al. 1998). Dans les cellules endothéliales, les TZD inhibent l'expression de molécules vasculaires d'adhésion cellulaire (VCAM-1) et l'expression de molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1), ce qui résulte en une réduction de l'accumulation de monocytes et des cellules musculaires lisses dans l'intima (Pasceri et al. 2000) prévenant la formation de la plaque fibreuses. Chez les macrophages de l'homme, les agonistes des PPAR γ inhibent l'activité gélatinolytique de la MMP-9 (*Matrix*

Metalloproteinase 9), un enzyme responsable de la rupture de la plaque (Marx et al. 1998a). Les TZD inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires en diminuant la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome et en augmentant le taux de l'inhibiteur cycline dépendant p27 (Wakino et al. 2000). Aussi, les agonistes des PPAR γ inhibent la synthèse du récepteur de type 1 de l'angiotensine II dans les cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui a un effet bénéfique sur l'athérosclérose et l'hypertension (Takeda et al. 2000).

5.3. Rôles physiologiques des PPAR β/δ

- Hyperlipidémie, inflammation, athérosclérose et obésité : des effets bénéfiques des PPAR β ont été trouvés dans l'hyperlipidémie, l'athérosclérose, l'obésité, l'efflux du cholestérol et dans la dépense d'énergie musculaire (Dressel et al. 2003, Tanaka et al. 2003).

- Fertilité : les PPAR β jouent aussi un rôle important dans la grossesse en influençant l'implantation et la décidualisation. Il a été trouvé que les PPAR β et que les COX2 sont exprimés dans le site d'implantation utérin et encore plus fortement pendant le processus de décidualisation. En l'absence de COX2, un agoniste sélectif PPAR β L-165041 peut à lui seul restaurer le processus d'implantation (Lim et al. 1999).

- Cancer : il a été démontré que les PPAR β sont impliqués dans la formation de tumeurs intestinales et dans la croissance des polypes (Barak et al. 2002).

- Système nerveux : des études ont montré que les PPAR β sont abondamment exprimés dans le système nerveux (Moreno et al. 2004, Xing et al. 1995). La forte expression dans le thalamus suggère leur implication dans la réponse à la douleur et à la température. Des agonistes des PPAR β montrent augmenter la différenciation des oligodendrocytes (Saluja et al. 2001).

CHAPITRE III :

Rôle des PPAR dans le métabolisme des lipides

Le contrôle du métabolisme des lipides et des lipoprotéines est un processus complexe impliquant de nombreux gènes dont l'expression est régulée. Cette régulation, en partie coordonnée par les PPAR, permet à l'organisme d'adapter son métabolisme en fonction des besoins énergétiques. Le rôle des PPAR dans le métabolisme des lipides apparaît comme évident compte tenu du fait que de nombreux ligands de ces récepteurs sont des lipides. Des pré-requis de biochimie métabolique fondamentale sont nécessaires à la bonne compréhension de cette régulation par les PPAR et sont accessibles dans de nombreux ouvrages (Moussard 2006, Voet 2005). A travers ce chapitre, nous traiterons les PPAR α , les PPAR γ et les PPAR β/δ indépendamment, dans l'étude de ce métabolisme lipidique.

1. Rôle des PPAR α dans le métabolisme des lipides

Les rôles des PPAR α dans la régulation du métabolisme des lipides sont multiples. En effet, ils sont capables d'agir au niveau du métabolisme lipidique intracellulaire et plasmatique en modifiant les proportions des différentes lipoprotéines. Cet isotype est celui pour lequel les connaissances, en matière d'action sur le métabolisme lipidique, sont les plus avancées.

1.1. Rôle des PPAR α dans le métabolisme des lipoprotéines

Les PPAR α interviennent à différents niveaux dans le métabolisme des lipoprotéines ; sur le métabolisme des triacylglycérols plasmatiques, sur la production et la clairance des VLDL et sur le métabolisme de HDL. L'étude de leur intervention sur le métabolisme des LDL sera traitée à travers celle des autres lipoprotéines.

1.1.1. Rôle des PPAR α dans le métabolisme des TAG plasmatiques

Le rôle des PPAR α dans le métabolisme des lipoprotéines a pu être extrapolé rétrospectivement par l'analyse des effets produits par les fibrates, des agonistes des PPAR α utilisés en thérapeutique. De nombreuses études cliniques chez l'homme ont rapporté que les fibrates abaissent le taux plasmatique de triacylglycérols (TAG) (Frick et al. 1987, Rubins et al. 1999, Anonyme -1- 2001, Anonyme -2- 2000). On observe également

une augmentation du taux de TAG plasmatiques chez des souris mutées PPAR α -/- (Costet et al. 1998).

Puisque la plupart des TAG plasmatiques, chez le sujet à jeun, sont transportés par les VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*), on pense que l'activation des PPAR α diminue la production des VLDL par le foie et/ou stimule l'épuration des TAG des VLDL dans les tissus périphériques.

1.1.2. Rôle des PPAR α dans la production des VLDL

Peu de données sont disponibles quant aux effets des fibrates sur la production et la sécrétion des VLDL chez l'homme. Une étude a montré que le gemfibrozil, un agoniste des PPAR α , diminue la production des VLDL, alors que le clofibrate n'avait pas d'effet à ce niveau (Kesaniemi et Grundy 1984).

Chez la souris, les PPAR α ont montré avoir un impact majeur sur la sécrétion hépatique des TAG. En effet l'absence des PPAR α chez ces animaux est associée à une augmentation de la production de VLDL par le foie (Tordjman et al. 2001, Lindèn et al. 2001) et l'activation des PPAR α par WY14643 diminue considérablement la production de VLDL.

Les VLDL sont synthétisées par des assemblages lipidiques autour des apolipoprotéines B par l'action de la protéine MTP (*Microsomal Triacylglycerol Transfer Protein*) donnant naissance à des VLDL matures de type 1 riches en TAG (Adiels et al. 2006a). On peut s'attendre à ce que l'élévation du taux de TAG hépatiques augmente la production de VLDL d'une part parce que la lipodation des apolipoprotéines défavorise leur dégradation, ce qui augmente le nombre de VLDL, et d'autre part parce que un pool riche en TAG qui seront incorporés dans les VLDL permet d'augmenter la taille des VLDL (Adiels et al. 2006a, Fisher et Ginsberg 2002, Adiels et al. 2006b). Cependant une corrélation positive entre la quantité de TAG hépatiques et la production de VLDL n'est pas toujours évidente. En effet, la production hépatique de VLDL chez des souris peut ne pas être modifiée malgré une stéatose massive (Wiegman et al. 2003). Ces données permettent d'établir une relation entre le stockage hépatique des TAG et la production des VLDL, qui n'existe que si le pool des TAG est important. Ceci s'applique à la fois au niveau tissulaire, où seul l'excès de TAG stocké dans la région périportales engendre la

formation de VLDL, et au niveau cellulaire car les TAG incorporés au VLDL proviennent certainement de compartements lipidiques intracellulaires.

Beaucoup d'études ont montré que l'activation des PPAR α diminue la quantité de TAG hépatiques, surtout dans le contexte d'un foie riche en graisses (Sekiya et al. 2003, Svegliaiti-Baroni et al. 2006, Haluzik et al. 2006, Nagasawa et al. 2006, Harano et al. 2006, Martin et al. 2007). A l'inverse, une déplétion en PPAR α est associée à un accroissement du stockage hépatique des TAG et qui s'accroît après un jeun prolongé ou une alimentation régulièrement riche en graisse (Costet et al. 1998, Kersten et al. 1999, Leone et al. 1999, Hashimoto et al. 2000, Stienstra et al. 2007).

Une des propriétés des PPAR α est leur capacité à stimuler l'oxydation des acides gras en stimulant l'expression des gènes des voies d'oxydation mitochondriales, peroxysomales et microsomiales des acides gras, tels que ceux de la carnitine palmitoyltransférase I et II, de l'acyl-CoA oxydase, de l'acylCoA déshydrogénase (Mandard et al. 2004a) (*Figure n°12*). La première enzyme est responsable du transport d'acides gras dans la mitochondrie depuis le cytosol. La deuxième et la troisième enzyme catalysent respectivement la première étape de la β -oxydation mitochondriale et de la β -oxydation peroxysomale. Les gènes de ces différentes enzymes ont été identifiés comme des cibles directes des PPAR α et comportent la séquence PPRE. En conséquence, l'explication la plus plausible de la diminution des TAG hépatiques induite par l'activation des PPAR α est la stimulation de l'oxydation des acides gras.

Aussi, l'expression de MTTP, protéine impliquée dans la lipidation de l'apoB100 pour former une particule de VLDL naissante, a été récemment démontrée comme augmentée lors de l'activation des PPAR α . L'expression de MTTP semble aussi promouvoir la sécrétion de l'apoB100. Ces deux événements sont associés à une diminution de la disponibilité des TAG ce qui favorise l'introduction de l'apoB100 dans les IDL (*Intermediary Density Lipoproteins*) et LDL (*Low Density Lipoproteins*) plutôt que dans les VLDL (Améen et al. 2005).

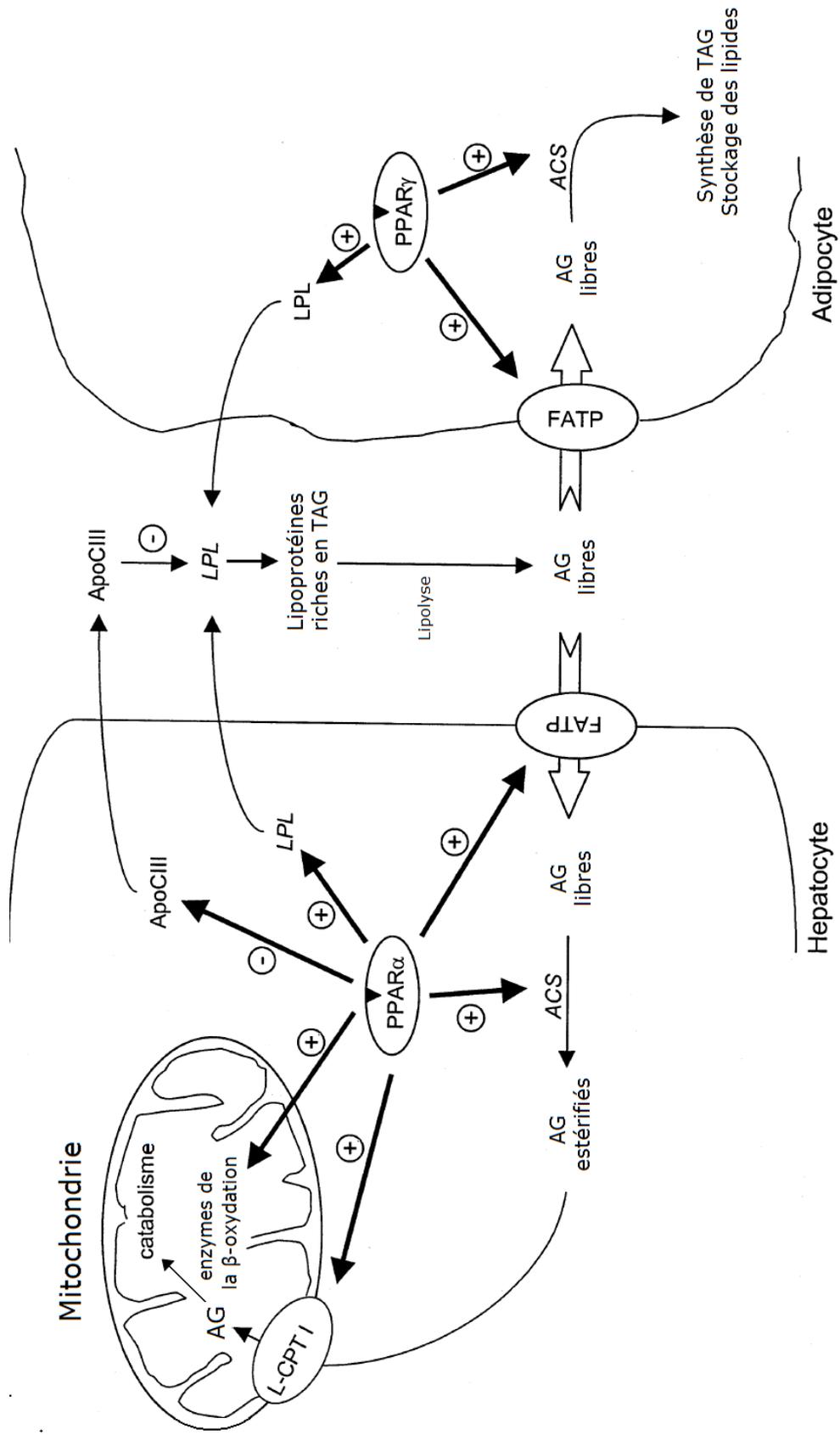


Figure n°12 (Bocher et al. 2002) : **Rôle des PPAR dans le contrôle du métabolisme des TAG.**
 Dans le foie, les PPAR α régulent l'expression de la FATP impliquée dans la capture des AG, de l'acylCoA synthétase (ACS) impliquée dans l'activation des acides gras, de la L-CPT I impliquée dans la capture des AG par les mitochondries et l'expression de gènes impliqués dans la β -oxydation.
 Dans le tissu adipeux, les PPAR γ favorisent la capture des AG via la FATP ainsi que la synthèse et le stockage des TAG.
 En induisant l'expression de la LPL, les PPAR α et les PPAR γ favorisent la lipolyse et la clairance des lipoprotéines riches en TAG.

Curieusement, une étude récente centrée sur l'ADRP (*Adipose Differentiation-Related Protein*), dont le gène est la cible directe des PPAR α , montre que cette protéine est un médiateur potentialisant l'effet des PPAR α sur la production des VLDL. Cette protéine est exprimée dans les adipocytes lors de leur différenciation finale. En culture cellulaire, il a été montré qu'une augmentation de ADRP empêche la formation des VLDL en dispersant les acides gras de la voie d'assemblage des VLDL sous forme de gouttelettes lipidiques cytosoliques (Magnusson et al. 2006).

La diminution de la production de VLDL par les agonistes des PPAR α est généralement attribuée à une diminution du stockage hépatique des acides gras. En plus de son rôle sur le catabolisme des acides gras, l'activation des PPAR α a un impact sur les multiples aspects du trafic de lipides intracellulaires et leur métabolisme, certains de ces aspects s'opposent à la baisse du taux de TAG hépatiques comme la stimulation de gènes impliqués dans la synthèse, l'élongation ou la désaturation des acides gras. (Knight et al. 2005, Matsuzaka et al. 2002, Miller et Ntambi 1996, Waterman et Zammit 2002).

1.1.3. Rôle des PPAR α dans la clairance des VLDL

Plusieurs études ont étudié l'impact des PPAR α sur la clairance des lipoprotéines riches en TAG. Toutes ont montré une augmentation de cette épuration après un traitement par des agonistes des PPAR α (Kesaniemi et Grundy 1984, Sposito et al. 2001, Santos et al. 2001, Simo et al. 1993).

L'épuration des TAG des VLDL dans le plasma est liée à l'action de la LPL (*Lipoprotéine Lipase*). Cette enzyme a un rôle déterminant dans le taux plasmatique de TAG. La LPL est synthétisée par les adipocytes et les myocytes puis après sa translocation dans l'endothélium capillaire elle est ancrée dans la lumière des vaisseaux par des protéoglycannes à héparane-sulfate. Chez l'homme, le traitement par des agonistes des PPAR α est associé à une augmentation de l'activité LPL post-héparine, ce qui suggère que la stimulation de l'épuration des TAG plasmatiques par les agonistes des PPAR α peut être attribuée à une amélioration de l'activité de la LPL (Simo et al. 1993, Simpson et al. 1990, Desager et al. 1996). Aussi, chez l'homme comme chez la souris, les PPAR α activés peuvent se lier à la séquence PPRE du promoteur du gène de la LPL pour activer sa transcription hépatique ce qui augmente l'hydrolyse des TAG issus des VLDL et des chylomicrons (Schoonjans et al. 1996) (*Figure n°12*).

Théoriquement, des changements de l'activité de la LPL peuvent être liés à une altération de la production de la LPL elle-même, ou par une altération de la production de protéines qui assistent la LPL dans sa fonction ou qui modulent son activité. Ces dernières incluent des apolipoprotéines telles que l'apo C-II, l'apo C-III et l'apo A-V ou les *angiopoietin-like proteins 3* et *4*. Alors qu'il est clair que l'expression de LPL est stimulé par les PPAR α dans le foie, il n'y a pas d'évidence qu'il existe un rôle des PPAR α dans l'expression de la LPL dans le cœur et les muscles. En effet ni une absence de PPAR α chez des souris mutées ni un traitement par Wy14643, un agoniste des PPAR α , n'a d'influence sur l'expression de l'ARNm de la LPL pour le cœur de souris. Les PPAR α semblent alors plutôt stimuler l'épuration des TAG plasmatiques en jouant sur des activateurs ou inhibiteurs de l'activité de la LPL. Chez l'homme et la souris, l'expression hépatique et le taux plasmatique de l'apo C-III, apoprotéine qui inhibe la LPL, est diminué par les agonistes des PPAR α (Staels et al. 1995, Bard et al. 1992, Minnich et al. 2001, Lemieux et al. 2003) (*Figure n°12*). Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'inhibition de l'expression de l'apo C-III par les PPAR α dans lesquels interviennent les facteurs de transcription Rev-erb α , HNF4 α ou FOXO1 (Raspé et al. 2002, Gervois et al. 1999, Hertz et al. 1995, Qu et al. 2007). Il est possible que le complexe PPAR α /RXR activé soit un faible inducteur de la transcription de l'apo C-III et qu'il déplace le facteur HNF-4 à fort pouvoir transcriptionnel de son site de liaison, ce qui entraîne une diminution de la synthèse de la protéine. La répression du gène de l'apo C-III conduirait notamment à favoriser la lipolyse des VLDL et à générer de plus larges particules de LDL qui seront plus aisément captées par le récepteur aux LDL.

A la différence de l'apo C-III, les agonistes des PPAR α augmentent l'expression hépatique et le taux plasmatique de l'apo A-V, un activateur de la LPL (Schultze et al. 2005). Un PPRE fonctionnel a été identifié dans le promoteur du gène de l'apo A-V humaine, ce qui fait de lui une cible directe des PPAR α (Prieur et al. 2003, Vu-Dac et al. 2003).

Il peut aussi être envisagé que l'effet stimulateur des PPAR α sur la clairance des lipoprotéines riches en TAG peut être contrebalancé par une stimulation de l'expression PPAR α -dépendante de Angptl4, une protéine inhibiteur de la LPL qui convertit la LPL sous forme de dimère actif en un monomère inactif (Kersten et al. 2000, Yoshida et al. 2002). L'Angptl4 est une protéine impliquée dans la maturation et la stabilisation des

vaisseaux. Le taux plasmatique de Angptl4 est augmenté par un traitement par fibrates (Mandard et al. 2006).

1.1.4. Rôle des PPAR α dans le métabolisme des HDL

En plus de leur effet diminuant le taux de TAG plasmatiques, les fibrates sont utilisés cliniquement pour leur capacité à augmenter le taux de cholestérol provenant des HDL (HDLcho). Chez les souris, le taux de cholestérol total et celui provenant des HDL est diminué lors d'un traitement par des agonistes des PPAR α (Staels et al. 1992a) tandis que leurs taux respectifs augmentent chez les souris dépourvues du gène des PPAR α (Peters et al. 1997). Ces effets différents chez la souris et l'homme sont dus à une régulation spécifique de l'apo A-I, protéine cœur des HDL. Alors que l'activation des PPAR α augmente le taux plasmatique et l'expression de l'ARNm de l'apo A-I chez l'homme, l'effet opposé est observé chez les rongeurs (Staels et al. 1992a, Berthou et al. 1996). L'absence de stimulation de l'expression de l'apo A-I par les PPAR α chez les rongeurs a été attribuée à une différence de 3 nucléotides du site promoteur du gène de l'apo A-I entre le rat et l'homme (Vu-Dac et al. 1998). En plus de l'apo A-I, le taux plasmatique et le taux d'ARNm hépatique de l'apo A-II, autre composant majeur des HDL, sont aussi augmentés chez l'homme après un traitement par fibrates (Desager et al. 1996, Vu-Dac et al. 1995). Au contraire, chez les rongeurs, une réduction mais aussi une induction de l'expression de l'apo A-II ont été observées (Peters et al. 1997, Staels et al. 1992a). Il a été démontré que les promoteurs de l'apo A-I et l'apo A-II humaine possèdent une séquence PPRE (Vu-Dac et al. 1994, Vu-Dac et al. 1995).

Ces dernières années, nos connaissances sur les mécanismes et la localisation de la formation des HDL ont considérablement progressés. Le foie et l'intestin sont les sites majeurs de production des HDL. On sait que les HDL sont formés par la lipodation de l'apo A-I médiée par le transporteur de l'efflux du cholestérol ABCA1 (*ATP-Binding Cassette A1*). L'importance de ABCA1 dans la synthèse des HDL est illustrée par le fait d'une presque absence de HDL chez les patients déficients en ABCA1 (Brunham et al. 2006). L'expression de ABCA1 est augmentée par les PPAR α dans l'intestin et dans les macrophages (Knight et al. 2003, Chinetti et al. 2001). Aucun PPRE n'a été identifié chez la souris ou l'homme dans le gène ABCA1, ce qui suggère que ABCA1 n'a pas de rôle direct. Le mécanisme d'efflux du cholestérol conduit au retour du cholestérol des tissus

périphériques vers le foie, où il sera excrété dans la bile soit directement, soit après conversion en acides biliaires. Ce processus nécessite le fonctionnement du transporteur ABCA1 et la présence d'un accepteur de cholestérol tel que l'apo A-I conduisant à la formation de particules de HDL naissantes. Les PPAR α sont capables d'augmenter le transport inverse du cholestérol en augmentant l'expression protéique du récepteur SR-BI/CLA1 (Chinetti et al. 2000) et l'expression du gène ABCA1 dans les macrophages humains de manière indirecte via LXR α (Chinetti et al. 2001). Le contenu lipidique des macrophages est modifié par l'activation des PPAR α . De plus, les agonistes des PPAR α réduisent l'estérification du cholestérol induite par le TNF α en inhibant la sphingomyélinase, la sphingomyéline étant abondante dans les lipoprotéines de haute densité (Chinetti et al. 2003). Ces deux mécanismes contribuent à l'augmentation de la quantité de cholestérol libre disponible pour l'efflux (Figure n°13).

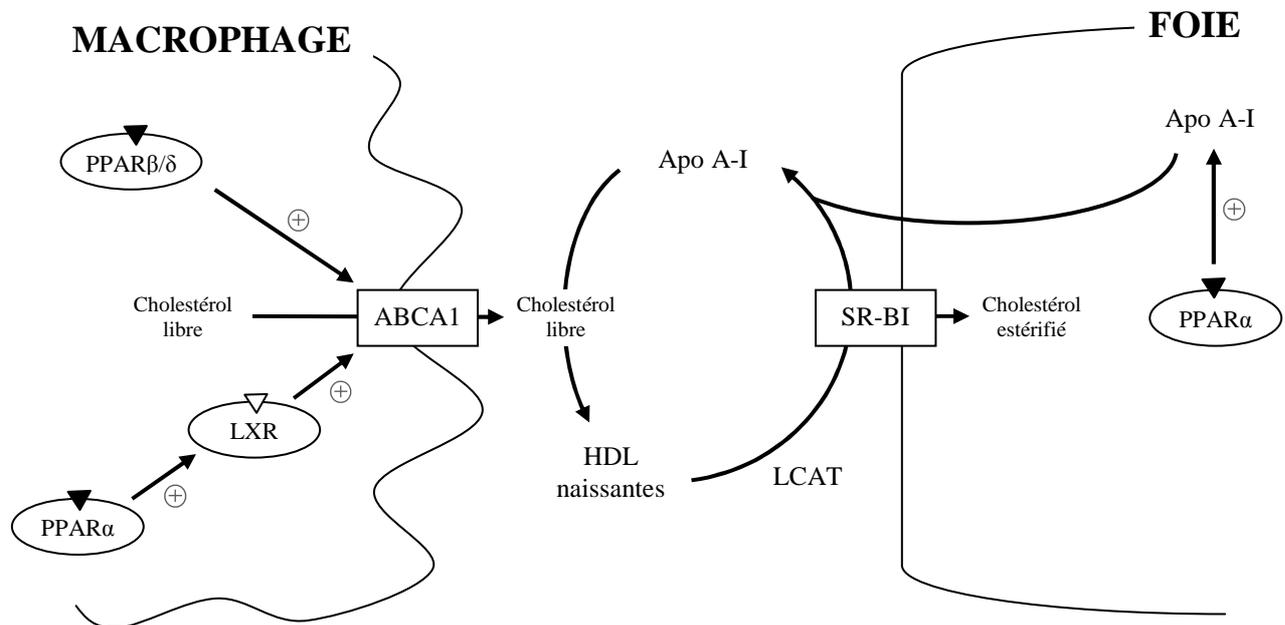


Figure n°13 : Rôles des PPAR α dans l'efflux de cholestérol. L'activation des PPAR α dans les macrophages augmente le taux de cholestérol libre par rapport au taux de cholestérol estérifié augmentant ainsi la quantité de cholestérol disponible pour l'efflux. De plus, les PPAR α augmentent l'expression de deux transporteurs de cholestérol impliqués dans l'efflux de cholestérol, ABCA-1 et SR-BI. Enfin, dans le foie, PPAR α augmente l'expression d'un accepteur de cholestérol indispensable à l'efflux de cholestérol, l'apolipoprotéine A-I).

Récemment, ABCG1 a été identifié comme un transporteur responsable de l'efflux cellulaire du cholestérol vers les HDL matures (Wang et al. 2004a) mais pas d'évidence valable n'a été montrée concernant la régulation de ABCG1 par les PPAR α .

Plusieurs protéines sont impliquées dans le remodelage des HDL dont la LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transférase*), la PLTP (*Phospholipid Transfer Protein*) et la CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*). La LCAT est responsable de l'estérification du cholestérol ; la PLTP transfère les phospholipides des lipoprotéines riches en TAG vers les HDL ; la CETP assure un transfert de cholestérol estérifié des HDL vers les VLDL et un échange réciproque de TAG. Chez les souris, les fibrates diminuent l'activité plasmatique de la LCAT ainsi que le taux d'ARNm hépatique de la LCAT (Staels et al. 1992b). L'expression hépatique et l'activité plasmatique de la PLTP, qui augmente la taille des HDL en catalysant le transfert des phospholipides des IDL/VLDL aux HDL, sont augmentées par les PPAR α chez les souris de type sauvage mais pas chez les souris PPAR α $-/-$. En conséquence, la stimulation de l'expression de PLTP pourrait expliquer l'augmentation de la taille des particules HDL chez des souris traitées aux fibrates (Bouly et al. 2001). Comme la CETP est absente chez les souris, le rôle des PPAR α dans la régulation de l'activité de la CETP n'a pas permis d'être expliqué avec ce modèle. Curieusement, dans une étude récente avec des souris CETP transgénique, avec un syndrome ApoEIII de type leiden, il a été trouvé que le fenofibrate réduit manifestement l'activité de la CETP en parallèle avec une augmentation du HDLcho plasmatique (Van der Hoogt et al. 2007). Ces données impliquent que les fibrates réduisent l'activité de la CETP chez les humains, ce qui suggère que l'effet des fibrates sur le taux plasmatique de HDLcho chez les humains pourrait être partiellement dû à une suppression de l'activité de la CETP. De plus, on peut extrapoler que l'activation des PPAR α diminue le taux de VLDL plasmatiques, or ces lipoprotéines étant directement impliquées dans les échanges avec les HDL via la CEPT (les HDL transférant le cholestérol aux VLDL et recevant en échange des TAG) cette diminution pourrait donc résulter en une augmentation de la taille des HDL.

Le cholestérol des HDLcho peut aussi être épuré par le récepteur hépatique sélectif SCARB1. Les fibrates pourraient également agir en diminuant la clairance hépatique des récepteurs SCARB1 en agissant sur leur expression par un mécanisme PPAR α dépendant (Mardones et al. 2003).

1.2. Rôle des PPAR α dans le transport et le trafic intracellulaires des acides gras

Les PPAR α sont fortement exprimés dans les tissus où le catabolisme des acides gras est élevé. Ils y régulent l'expression des gènes impliqués dans la capture cellulaire des acides gras, leur estérification en acyl-CoA et leur dégradation par la voie de la β -oxydation peroxysomale et mitochondriale, ainsi que la synthèse des corps cétoniques (Schoonjans et al. 1996). La première étape requise pour l'oxydation des acides gras est leur transport à travers la membrane plasmique au niveau hépatique qui est augmentée par les fibrates de manière concomitante à l'accroissement du catabolisme des lipoprotéines riches en TAG (Frenkel et al. 1994).

Les concentrations intracellulaires d'acides gras sont partiellement contrôlées par un système qui permet l'entrée de ces molécules dans les cellules et un autre qui empêche leur sortie. Ce système est sous la dépendance de deux protéines clés, la FATP (*Fatty Acid Transport Protein*) et l'acyl-CoA synthétase (ACS) qui facilitent respectivement l'entrée des acides gras libres dans les cellules et l'estérification de ces acides gras ayant pour conséquence d'empêcher leur sortie de la cellule (*Figure n°12*).

Des études ont montré (Martin et al. 1997) que l'ARNm de la FATP est exprimé de façon ubiquitaire dans l'organisme mais que les plus fortes expressions sont localisées dans le tissu adipeux, le coeur, le cerveau et les testicules. Un traitement par fibrate augmente les quantités de l'ARNm de la FATP dans le foie et l'intestin de rats et celles de l'ACS dans le foie et les reins. L'activation de ces deux protéines par les fibrates survient au niveau transcriptionnel et peut être reproduit in vitro sur les cultures de cellules hépatocytaires AML-12 et Fa32. L'acide fenofibrique augmente les concentrations d'ARNm de la FATP et de l'ACS de ces cellules.

Le transport des acides gras est facilité par des transporteurs membranaires tels que la FATP et la FAT/CD36 (*Fatty Acid Translocase*) ainsi que par l'activité ACS car l'activation des acides gras libres prévient leur efflux. Le gène FATP1, possédant une activité ACS, est un gène cible direct des PPAR α , induit dans le foie et dans l'intestin par les fibrates (Martin et al. 2000), et pourvu d'une séquence PPRE (Frohnert et al. 1999). Le gène FATP2, initialement identifié comme une ACS spécifique des acides gras à longue chaîne située dans la membrane des peroxysomes et des microsomes (Berger et al. 1998), est également induit par l'activation des PPAR α (Aoyama et al. 1998). Le gène FAT/CD36 est induit de manière PPAR α -dépendante dans le foie, l'intestin et les macrophages par les activateurs de PPAR α .

D'autres études (Motojima et al. 1998) ont confirmé que les activateurs des PPAR α augmentent les concentrations de l'ARNm de la FATP dans le foie de souris et à un moindre degré dans l'intestin, et celles de l'ARNm de la translocase des acides gras dans les deux tissus. Ces effets passent obligatoirement par une stimulation des PPAR α puisque, chez la souris dont le gène de ce récepteur est invalide, l'expression de ces protéines n'est pas augmentée par un traitement par un activateur des PPAR α .

Il apparaît donc que les activateurs des PPAR α facilitent la capture cellulaire des acides gras libres. Cette capture correspond à une étape importante de la régulation de l'homéostasie du métabolisme lipidique cellulaire.

Outre la capture des acides gras, les PPAR α régulent également le trafic intracellulaire des acides gras via leur capacité d'induction de protéines FABP (*Fatty Acid Binding Proteins*) impliquées dans la fixation des acides gras ou de protéines ACBP (*Acyl-CoA Binding Proteins*) impliquées dans la fixation des acyl-CoA. Plusieurs gènes de protéines FABP comportent une séquence PPRE.

Dès qu'ils sont entrés dans la cellule, les acides gras doivent gagner les organites où siègent les réactions métaboliques. La MCPT-1 (*Muscle-type Carnitine PalmitoylTransferase-1*) est une enzyme clé qui permet l'entrée des acides gras dans les mitochondries des muscles squelettiques et du muscle cardiaque. Un PPRE pouvant lier un PPAR α a été localisé dans le premier exon du gène de la CPT-1 musculaire humaine (Mascaro et al. 1998). Ce PPRE permet l'induction, par le PPAR α activé par l'acide oléique, du promoteur du gène de la MCPT-1 dans des cardiomyocytes. Ces résultats ont été confirmés in vivo : l'expression du gène de la MCPT-1 était diminuée de moitié chez des souris dont le gène des PPAR α est invalide par rapport à ce qui a été observé chez des souris témoins (Brandt et al. 1998). De plus, des activateurs des PPAR α n'augmentent pas l'expression de la CPT musculaire dans le coeur des souris dont le gène des PPAR α est invalide. Ces résultats montrent que les PPAR α régulent l'entrée des acides gras dans les mitochondries. Cette entrée correspond à une étape cruciale du métabolisme des acides gras dans les tissus comme le coeur et les muscles squelettiques, pour lesquels les acides gras sont une source majeure d'énergie. L'activation des PPAR α induit aussi l'expression de la LCPT-II (*Liver-type Carnitine PalmitoylTransferase-II*) (Yu et al. 1998, Kersten et al. 1999).

Le malonyl-CoA est considéré comme le principal inhibiteur physiologique de l'activité de la MCPT-1. Sa production est assurée à partir de l'acétyl-CoA par les acétyl-CoA carboxylases dont l'expression est contrôlée par des facteurs de transcription SREBP (*Sterol Regulatory Element Binding Proteins*). La dégradation du malonyl-CoA en acétyl-CoA est assurée par la malonyl-CoA décarboxylase dont la régulation positive par les PPAR α dans le cœur et le muscle a été identifiée (Campbell et al. 2002, Young et al. 2001a). Deux PPRE ont également été identifiés dans la promoteur de la malonyl-CoA décarboxylase de rat (Lee et al. 2004). Ainsi en plus de réguler directement l'expression des MCPT-1, les PPAR α augmenteraient aussi l'activité malonyl-CoA décarboxylase en augmentant la dégradation du malonyl-CoA, leur inhibiteur physiologique, via l'induction de la malonyl-CoA décarboxylase. La CPT-II semble également être une cible des PPAR α car elle est induite dans le foie par les fibrates (Aoyama et al. 1998, Hashimoto et al. 1999). Un PPRE a été identifié dans le promoteur humain de la CPT-II (Barrero et al. 2003).

Afin de déterminer si l'activation des PPAR α joue un rôle dans la réponse homéostatique du métabolisme lipidique cellulaire, des chercheurs (Djouadi et al. 1998) ont caractérisé l'expression des gènes cibles des PPAR α en réponse à une inhibition pharmacologique du transport des acides gras dans la cellule. Dans leur étude, l'inhibition du flux entrant d'acides gras dans la cellule a provoqué, par rétrocontrôle, l'induction des gènes cibles des PPAR α codant pour des enzymes impliquées dans l'oxydation hépatique et cardiaque des acides gras. Chez les souris dont le gène des PPAR α est invalide, l'inhibition du flux des acides gras dans les cellules a provoqué une accumulation massive de lipides dans le foie et le cœur, ainsi qu'une hypoglycémie et la mort du quart des femelles et de tous les mâles. Le traitement des mâles pendant 2 semaines par le β -oestradiol a restauré les métabolismes lipidiques et glucidiques de ces animaux. Ces résultats démontrent que le PPAR α jouent un rôle central dans l'homéostasie des lipides et du glucose et indiquent que les oestrogènes contrôlent le métabolisme des lipides dans le foie et le cœur.

1.3. Rôle des PPAR α dans le métabolisme intracellulaire des lipides

Le catabolisme intracellulaire des acides gras fait intervenir trois voies métaboliques : la β -oxydation mitochondriale, la β -oxydation peroxysomale et l' ω -hydroxylation microsomale. Ces différentes voies présentent des préférences en matière de

substrats. La voie peroxysomale métabolise préférentiellement les acides gras à très longue chaîne ($C > 16$). Elle génère des intermédiaires d'acides gras incomplètement dégradés qui sont classiquement catabolisés par la mitochondrie. L' ω -hydroxylation microsomale permet la dégradation de divers acides gras et de dérivés d'acides gras comme les prostaglandines. Elle génère des acides dicarboxyliques qui sont des substrats pour les β -oxydations mitochondriales et surtout peroxysomales (Jonhson et al. 1996).

1.3.1. β -oxydation mitochondriale

L'activation des PPAR α génère une entrée massive des acides gras dans la mitochondrie accompagnée d'une expression de plusieurs gènes codant pour des enzymes clés de cette voie métabolique (Aoyama et al. 1998). Une enzyme fixée à la membrane interne de la mitochondrie, dite protéine TP (Protéine Trifonctionnelle), présente la triple activité enoyl-CoA hydratase / 3-hydroxylacyl-CoA deshydrogénase / 3-cétoacyl-CoA thiolase (Uchida et al. 1992). L'expression de cette enzyme est induite par les fibrates de manière PPAR α -dépendante (Aoyama et al. 1998).

La première réaction de la β -oxydation est catalysée par quatre enzymes caractérisées par des spécificités de longueur de chaîne carbonée de leur substrats : la SCAD, la MCAD, la LCAD et la VLCAD (*Small, Medium, Long et Very Long chains Acyl-CoA Deshydrogénase*). L'expression de ces quatre enzymes est augmentée chez des souris de type sauvage mais pas chez les souris PPAR α -/- suite à un traitement par fibrates (Aoyama et al. 1998). De plus l'expression constitutive de LCAD et VLCAD est réduite chez les souris PPAR α -/-. Un PPRE fonctionnel a été identifié dans le gène humain de la MCAD (Gulick et al. 1994).

1.3.2. Cétogenèse

L'enzyme limitante de la synthèse des corps cétoniques est la HMG-CoA synthase mitochondriale (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase) dont le gène est une cible directe des PPAR α (Le May et al. 2000). Les promoteurs murins (Rodriguez et al. 1994) et porcins (Ortiz et al. 1999) de cette enzyme possèdent un PPRE fonctionnel. L'HMG-CoA lyase qui agit sur l'HMG après sa synthèse par l'HMG-CoA synthase serait également régulée de manière PPAR α -dépendante au cours du jeun (Mandart et al. 2004b) et d'un traitement par WY14643 (Knight et al. 2005).

1.3.3. Protéines de découplage

Les protéines UCP (*Uncoupling Proteins*) localisées dans la membrane interne mitochondriale sont capables d'agir comme des canaux à protons et de découpler la formation du gradient de protons de la synthèse d'ATP, conduisant ainsi à une forte consommation d'oxygène et à la production de chaleur.

Dans le tissu adipeux brun de rat, l'UCP1 semble régulée par les PPAR α via un PPRE partiellement conservé chez l'homme et la souris mais uniquement dans des situations où le tissu est supposé pauvre en acides gras et donc où l'expression de UCP1 est faible (Barbera et al. 2001). Cependant l'expression de UCP1 n'est pas modifiée dans le tissu adipeux brun des souris PPAR α -/- en situation d'alimentation ou de jeun (Kersten et al. 1999).

L'expression d'UCP2 et d'UCP3 est induite par les acides gras et les PPAR pourraient jouer un rôle dans ces régulations. Des agonistes des PPAR α ou un jeun augmentent l'expression d'UCP3 de manière PPAR α -dépendante dans le coeur et dans le muscle alors que celle d'UCP2 n'est que légèrement augmentée dans le muscle (Brun et al. 1999, Young et al 2001b). Plusieurs PPRE potentiels ont été identifiés dans le promoteur de l'UCP3 humaine (Tu et al. 2000). En revanche dans des cardiomyocytes de nouveau-nés, dans des cultures primaires d'hépatocytes de rongeurs, in vivo dans le foie de souris, les agonistes des PPAR α induisent l'expression d'UCP2 (Armstrong et Towle 2001, Nakatani et al. 2002, Tordjman et al. 2002) suggérant que les PPAR α joueraient bien un rôle dans les régulations d'UCP2 et d'UCP3.

1.3.4. β -oxydation peroxysomale

L'acyl-CoA oxydase est l'enzyme limitante de la voie dite « inductible » de la β -oxydation peroxysomale. Son promoteur chez l'homme contient une séquence PPRE (Varanasi et al. 1996). L'enzyme bifonctionnelle qui catalyse la deuxième et la troisième étape de cette voie de la β -oxydation peroxysomale a son gène présentant une séquence PPRE (Bardot et al. 1995). La dernière étape de la β -oxydation peroxysomale « inductible » est catalysée par deux thiolases différentes : la thiolase A et la thiolase B (Chevallard et al. 2004). L'expression de ces deux gènes est induite par les fibrates.

Dans la seconde voie de la β -oxydation peroxysomale dite « non inductible », l'expression de l'enzyme bifonctionnelle qui catalyse la deuxième et la troisième étape de

cette voie est réduite de 50 % chez les souris PPAR α -/- (Aoyama et al. 1998). La thiolase de cette voie chez le rat présente un gène comportant une séquence PPRE (Lopez et al. 2003).

1.3.5. ω -hydroxylation microsomale

La prolifération des peroxyosomes s'accompagne généralement d'une augmentation des concentrations de plusieurs enzymes du réticulum endoplasmique. En particulier, les expressions des enzymes de la famille des cytochromes P450 4A (CYP4A) sont celles qui augmentent le plus suite à un traitement par des activateurs des PPAR α (Schoonjans et al. 1996). Ces enzymes interviennent dans l' ω -hydroxylation de divers acides gras et particulièrement dans le métabolisme de l'acide arachidonique. L' ω -hydroxylation est fortement accrue en cas de jeune ou de diabète, ce qui est dû à une forte induction PPAR α dépendante des CYP4A (Kroetz et al. 1998). Un PPRE fonctionnel a été identifié dans le promoteur de CYP4A1 chez les rongeurs (Aldrige et al. 1995).

1.3.6. Biosynthèse des lipides

L'enzyme malique est induite par les proliférateurs de peroxyosomes, via la fixation de PPAR α sur un PPRE situé dans le promoteur du gène codant pour cette enzyme (Castelein et al. 1994, IJpenberg et al. 1997). L'activité de cette enzyme est réduite de moitié chez les souris PPAR α -/- (Aoyama et al. 1998). La glucose-6-phosphate deshydrogénase fournit une partie du NADPH utilisé pour la biosynthèse des acides gras. Son activité semble également induite par un fibrate de manière PPAR α -dépendante (Ayoma et al. 1998).

Les fibrates activent, via la fixation de PPAR α sur un PPRE fonctionnel, la transcription de la Δ 9-désaturase (Guillou et al. 2002, Knight et al. 2005). Un PPRE fonctionnel a aussi été identifié dans le promoteur humain de la Δ 6-désaturase (Tang et al. 2003).

Alors que le rôle des PPAR α dans la régulation des gènes clés de la lipogénèse apparaît donc très limité, l'expression de la plupart de ces gènes ainsi que ceux impliqués dans la cholestérogénèse est sous le contrôle des facteurs de transcription de la famille SREBP. Les liens entre la voie de signalisation des PPAR α et les voies SREBP sont encore

mal connus, pourtant, il apparaît assez cohérent que la régulation du catabolisme des lipides (par les PPAR α) d'une part et de la lipogenèse (par les SREBP) d'autre part soient relativement coordonnées.

2. Rôle des PPAR γ dans le métabolisme des lipides

Les PPAR γ sont bien connus en raison de leur intérêt thérapeutique. En effet, les thiazolidiones (TZD), des agonistes des PPAR γ , peuvent être prescrites chez les patients diabétiques de type 2 pour leur effet hypoglycémiant. Cet effet peut être direct, les TZD agissant sur la synthèse de gènes impliqués dans le métabolisme des glucides, mais aussi indirect, les TZD agissant sur la synthèse de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides. Les PPAR γ jouent également un rôle dans l'adipogenèse.

2.1. Rôle des PPAR γ dans le métabolisme des lipoprotéines

Les PPAR γ interviennent dans le métabolisme des TAG plasmatiques et des HDL, tout comme les PPAR α . Cette intervention dans le métabolisme des lipoprotéines accentue le rôle qu'ils jouent également dans l'athérogenèse.

2.1.1. Rôle des PPAR γ dans le métabolisme de TAG plasmatiques

Beaucoup d'études chez les souris et les hommes ont montré que les agonistes des PPAR γ tendent à diminuer le taux plasmatique de TAG en période de jeun ou postprandiale (Berger et al. 1999, Sunamaya et al. 1999, Kobayashi et al. 1999, Shirai et al. 1999). Des variabilités dans cette diminution du taux de TAG plasmatiques sont observées en fonction de l'animal utilisé ou de l'agoniste utilisé. En effet, aucun effet des agonistes des PPAR γ sur le taux plasmatique de TAG n'est observé chez les deux espèces de souris communément étudiées dans la recherche sur l'athérosclérose, celles dépourvues du gène du récepteur au LDL et celles dépourvues du gène de l'apo E (Tailleux et al. 2003). Chez l'homme la rosiglitazone semble plutôt diminuer le taux de TAG plasmatiques en période post-prandiale que pendant le jeun (Van Wijk et al. 2005, Tan et al. 2005). Des études montrent que la baisse des TAG plasmatiques, après traitement par des agonistes

des PPAR γ , est liée à leur action sensibilisante à l'insuline inhibant la lipolyse du tissu adipeux et le niveau plasmatique des acides gras libres, ce qui tend à diminuer la production hépatique de VLDL (Tan et al. 2005). Cependant il n'y a pas de relation entre le pouvoir sensibilisant à l'insuline des PPAR γ et la baisse plasmatique de TAG (Goldberg 2006). De plus, dans une étude récente, le traitement des diabétiques de type 2 par la pioglitazone ne change en rien la production hépatique de VLDL (Nagashima et al. 2005).

Tandis que les agonistes des PPAR α font diminuer le taux plasmatique de TAG par une combinaison de la suppression de la production hépatique de VLDL et de la stimulation de la clairance plasmatique de TAG, les agonistes des PPAR γ semblent diminuer le taux de TAG plasmatiques exclusivement en améliorant la clairance des TAG (Lefebvre et al. 1997, Nagashima et al. 2005). L'effet stimulateur des agonistes des PPAR γ sur la clairance des TAG plasmatiques est lié à la stimulation de l'expression de la LPL et à l'amélioration de son activité dans le tissu adipeux (Schoonjans et al. 1996, Lefebvre et al. 1997, Tan et al. 2005, Bogacka et al. 2004, Tiikkainen et al. 2004) qui est associée à une augmentation de l'activité LPL post-héparine (Sunamaya et al. 1999, Kobayashi et al. 1999) (*Figure n°12*).

Autre que la régulation directe de la production de LPL, les agonistes des PPAR γ peuvent influencer l'effet lipolytique de la LPL en diminuant le taux plasmatique de l'apolipoprotéine apo C-III, un inhibiteur de la LPL (Nagashima et al. 2005). Curieusement, chez les rats, l'induction de l'activité de la LPL et de sa stimulation expressionnelle par les agonistes des PPAR γ fut observée dans le tissu adipeux inguinal et non rétro-péritonéal (Laplante et al. 2003). Ce type de régulation adipocytaire de la LPL par les agonistes des PPAR γ est probablement impliqué dans la redistribution du stockage des graisses viscérales sous traitement par des agonistes des PPAR γ (Laplante et al. 2006). Aussi aucune induction de l'expression de la LPL par les PPAR γ ne fut observée dans le muscle squelettique murin (Kageyama et al. 2003). A la différence de ce qu'on peut observer in vivo, les agonistes des PPAR γ diminuent l'activité de la LPL dans les adipocytes primaires de rats et de souris 3T3 (Lefebvre et al. 1997, Ranganathan et Kern 1998). Il peut être envisagé que l'inhibition de l'activité de la LPL peut être liée à une stimulation de l'expression de Angptl4. Des travaux récents montrent que la rosiglitazone augmente le taux plasmatique de Angptl4 chez l'homme (Xu et al. 2005), et que Angptl4 augmente le taux de LPL monomérique (forme inactive de la LPL). On peut penser que ce mécanisme est identique pour la pioglitazone (Nagashima et al. 2005).

Il est difficile d'étudier le rôle des PPAR γ dans la régulation du métabolisme des lipides en raison de la létalité du génotype PPAR γ $-/-$ chez les souris. Cependant l'absence du gène des PPAR γ 2 est viable chez la souris et ces souris mutées révèlent un taux plasmatique élevé de TAG, contrairement à l'effet des agonistes des PPAR γ , spécialement en cas de déficit en leptine (Medina-Gomez et al. 2007). Une élévation similaire du taux de TAG plasmatiques fut observée chez des souris dépourvues de PPAR γ dans leur tissu adipeux (Jones et al. 2005). A part le gène de la LPL, très peu de gènes cibles des PPAR γ ayant un impact sur le métabolisme des lipoprotéines riches en TAG sont connus. Il a été montré que le récepteur LRP-1 (*LDL-Receptor-Related protein 1*), impliqué dans la clairance des esters de cholestérol des remnants de chylomicrons et aussi certainement des HDL, est un gène cible des PPAR γ dans les adipocytes humains (Gauthier et al. 2003). Ces données suggèrent que la stimulation de l'expression de LRP-1 peut contribuer à l'effet stimulateur des agonistes des PPAR γ sur la clairance des lipoprotéines riches en TAG.

2.1.2. Rôle des PPAR γ dans le métabolisme des HDL

Bien que les agonistes des PPAR γ soient très bien connus pour leur capacité à diminuer la glycémie et éventuellement le taux de TAG plasmatiques, selon le type d'animal et l'agoniste utilisé, le taux plasmatique de cholestérol et de chaque classe de lipoprotéines peut être aussi modifié (Tailleux et al. 2003, Goldberg et al. 2005). Récemment, les résultats de deux études cliniques menées avec la rosiglitazone ou la pioglitazone ont été publiés. Dans la première, 4360 patients diabétiques de type 2 furent traités par metformine, glyburide ou rosiglitazone ; après quatre ans le taux plasmatique de HDLcho était le plus élevé chez les patients traités par rosiglitazone (Kahn et al. 2006). Dans la deuxième, 5238 patients diabétiques de type 2 furent traités par pioglitazone ou un placebo ; encore, une augmentation du taux plasmatique de HDLcho fut observée chez les patient traités par pioglitazone (Dormandy et al. 2005). Aussi, un traitement par des agonistes des PPAR γ est associé à une augmentation de la taille des LDL (Sunayama et al. 1999, Shirai et al. 1999, Goldberg et al. 2005), augmentation de taille favorisant leur capture.

A présent, les mécanismes par lesquels l'activation des PPAR γ augmentent le taux de HDLcho demeurent incertains. Il est possible que les agonistes des PPAR γ ne soient pas complètement sélectifs et activent aussi les PPAR α . Cependant, contrairement aux agonistes des PPAR α , les agonistes des PPAR γ ne semblent avoir aucun effet sur la

synthèse de l'apo A-I et de l'apo A-II (Lefebvre et al. 1997, Nagashima et al. 2005). Le fait que le taux plasmatique de HDLcho soit indifférent aux agonistes des PPAR γ chez les rongeurs complique l'étude des mécanismes (Lefebvre et al. 1997). Il est probable que la modeste augmentation de HDLcho sous agonistes des PPAR γ soit due à une diminution de la protéine échangeuse CETP entre TAG des VLDL et cholestérol des HDL, de manière concomitante avec une chute du taux de TAG des VLDL. Enfin, les PPAR γ ont montré stimuler l'expression de ABCA1 chez les macrophages (Chinetti et al. 2001, Chawla et al. 2001a). Comme ABCA1 est requis pour l'efflux de cholestérol des cellules vers apo A-I pour former les HDL naissantes, la stimulation de l'expression de ABCA1 par les PPAR γ peut contribuer à l'augmentation du HDLcho par les PPAR γ . Cependant, il est nécessaire de démontrer que l'expression de ABCA1 est sous le contrôle des PPAR γ dans les tissus responsables de la synthèse majeure des HDL, l'intestin et le foie.

2.1.3. Macrophages, athérosclérose et PPAR γ

Les premières études étaient plutôt en faveur d'un effet aggravant des PPAR sur la formation des cellules spumeuses (Moore et al. 2001). On pensait en effet que les PPAR γ , en augmentant la différenciation des monocytes en macrophages, induisait l'expression de CD36, récepteur des LDL oxydées. Selon ce modèle, ceci provoquait l'accumulation intracellulaire de cholestérol et la production (par les phospholipides des LDL oxydées) de ligands naturels de PPAR γ (Nagy et al. 1998), induisant un cercle vicieux d'accumulation de lipides et de conversion des macrophages en cellules spumeuses athérogènes.

Bien que CD36 soit de façon sans équivoque induit par les activateurs des PPAR γ (Chawla et al. 2001b), des travaux plus récents montrent cependant que ce cycle de régulation positive est rompu par des effets opposés des ligands des PPAR γ sur le métabolisme lipidique des macrophages (*Figure n°14*). En effet, ni l'activation des PPAR α , ni celle des PPAR γ n'induisent la formation des cellules spumeuses (Moore et al. 2001, Chinetti et al. 2001). Une première explication réside dans le fait que les ligands des PPAR γ diminuent l'expression d'un autre récepteur des LDL modifiées, le récepteur SRA (*Scvanger Receptor A*) (Moore et al. 2001, Ricote et al. 1998a, Ricote et al. 1998b). De plus, les ligands des PPAR α et des PPAR γ augmentent l'expression du récepteur des HDL, SR-BI (Chinetti et al. 2000). Au niveau des macrophages, cela favoriserait la sortie du cholestérol cellulaire sous sa forme non estérifiée et son transfert vers les HDL, permettant

son « transport inverse » vers le foie, principal site de catabolisme du cholestérol. SR-BI est aussi un récepteur HDL permettant la captation sélective des esters de cholestérol. L'augmentation de son expression, cette fois-ci au niveau hépatique, serait en faveur de l'épuration plasmatique du cholestérol. Plus récemment, il a été montré que les ligands des PPAR α et des PPAR γ induisent aussi l'expression d'un autre récepteur nucléaire activé par les oxystérols, le LXR- α , qui, en retour, induit l'expression d'ABCA1 (Chinetti et al. 2001). L'ensemble de ces données montre que les ligands des PPAR ont donc des effets multiples sur l'influx et l'efflux de cholestérol et des lipides oxydés, qui pourraient contrebalancer l'effet potentiellement proathérogène qu'ils ont sur l'expression de CD36 (Figure n° 14).

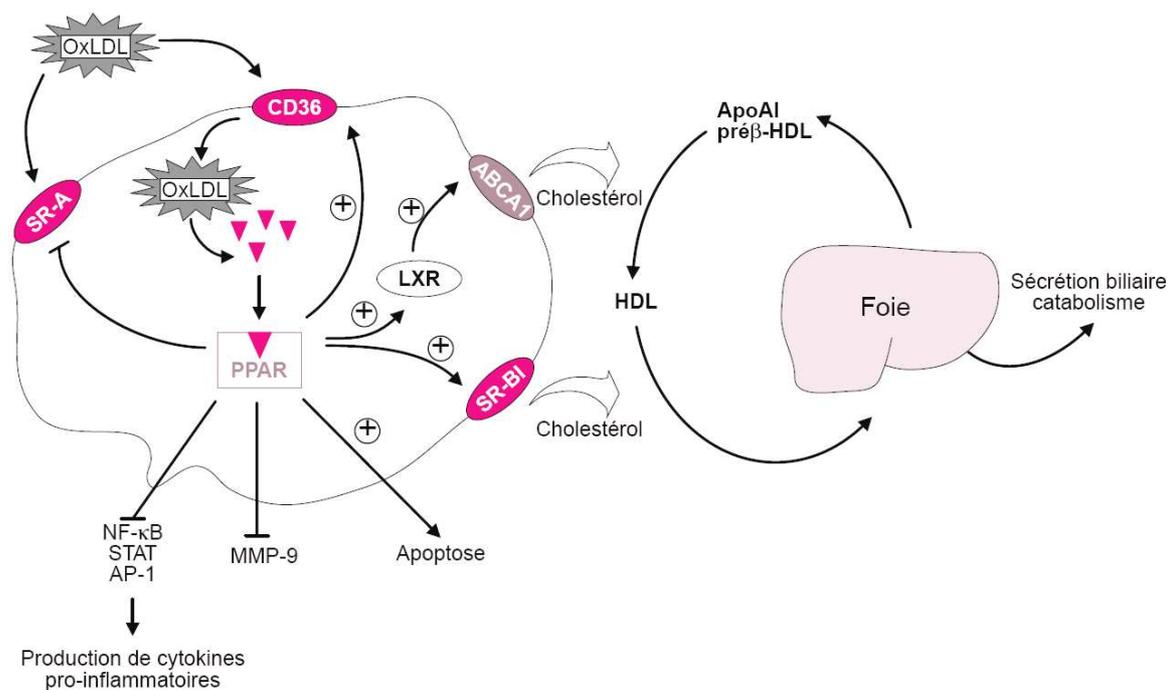


Figure n°14 (Lestavel et al. 2001) : **Contrôle des fonctions du macrophage par les PPAR γ au cours du développement de l'athérosclérose.** Les PPAR contrôlent l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique (CD36, SR-BI, ABCA1 et SR-A), l'apoptose, l'inflammation vasculaire (cytokines) et la stabilité de la plaque d'athérosclérose (MMP-9). Les phospholipides des LDL oxydés (oxLDL) sont des ligands naturels des PPAR. Or PPAR γ , en induisant l'expression de CD36, récepteur des oxLDL, pourrait aggraver l'accumulation de lipides dans les macrophages. Cet effet est en fait contrebalancé par une inhibition de SR-A, un autre récepteur des oxLDL. De plus, en activant l'efflux du cholestérol par la voie ABCA1 (par l'apoA1 et les pré β -HDL) et par la voie de SR-BI (par les HDL), les PPAR favorisent le transport inverse du cholestérol et son retour vers le foie où il sera catabolisé.

Le rôle des PPAR γ dans l'athérogenèse est complexe. Sur les macrophages, il existe donc des effets dirigés vers la formation des cellules spumeuses, effets probablement contre-balancés ou même neutralisés par les effets des PPAR γ sur les myocytes des vaisseaux, en inhibant l'expression de la MMP-9 de la matrice extracellulaire et en diminuant la migration cellulaire induite par le facteur de croissance plaquettaire (PGF) (Marx et al. 1998b). Il est probable que la migration des cellules musculaires lisses des vaisseaux soit un phénomène contribuant à l'athérogenèse et à la resténose. Pour que la migration s'effectue, il est nécessaire que les membranes basales et la matrice extracellulaire interstitielle soient altérées (Marx et al. 1998b). Cela est réalisé avec la participation des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire. Parmi elles, la MMP-9 est très importante pour la migration des cellules musculaires lisses lors d'une lésion artérielle. Il a été montré que l'activation des PPAR γ inhibe l'expression génétique et l'activité de la MMP-9, de même que la migration des cellules musculaires lisses des vaisseaux.

L'expression de PPAR γ dans les myocytes des vaisseaux augmente sous l'influence de divers facteurs de croissance (insuline, angiotensine II, facteurs de croissance fibroblastiques ou thrombocytaires) agissant par la voie des protéines kinases activables par les mitogènes (MAPK). Des chercheurs (Hsueh et Law 1999) soulignent que si ces ligands agissent trop tôt, les effets de la voie des MAPK subissent une répression, non obligatoirement par l'inhibition de l'activité de MAPK elle-même, mais probablement par l'inhibition de différents facteurs post-transcriptionnels conduisant à l'accélération des processus athérogènes ou de ceux impliqués dans la resténose.

L'expression des gènes codant les molécules d'adhésion VCAM-1 dans des cellules endothéliales humaines est réprimée par les PPAR α (Marx et al. 1999), probablement par l'intermédiaire du NF κ B, lui même activé par les LDLox. L'activation des PPAR γ dans des cellules endothéliales supprime la libération d'endothéline-1 (Satoh et al. 1999), un vasoconstricteur puissant possédant des propriétés mitogènes pour les myocytes des vaisseaux, d'urokinase et augmente l'expression de PAI-I (*Plasminogen Activator Inhibitor I*) (Marx et al. 1999). L'endothéline 1 est également inhibée par les polyphénols du vin notamment, ce qui a été attribué en partie aux effets bénéfiques d'une consommation modérée de vin dans la prévention des pathologies cardiovasculaires ; des interactions entre PPAR α et polyphénols pourraient être recherchées

Des chercheurs (Yamamoto et al. 2001) ont montré que l'activation des PPAR γ mène à la suppression de l'hypertrophie des cardiomyocytes, peut-être par l'intermédiaire du NF κ B.

2.2. PPAR γ et sensibilité à l'insuline

Il peut paraître étonnant que des substances capables de stimuler la différenciation adipocytaire, car les TZD peuvent stimuler cette différenciation, puissent être utilisées en tant que médicaments antidiabétiques, sachant que l'obésité, le résultat final de l'adipogenèse accélérée, est accompagnée par une résistance à l'insuline.

Le diabète de type 2 est caractérisé par une insulino-résistance, définie comme une incapacité de la part de l'insuline à assimiler le glucose dans les muscles et le tissu adipeux et à inhiber la néoglucogenèse dans le foie. De plus, l'augmentation de la sécrétion d'insuline ne permet pas de compenser cette résistance. Les conséquences métaboliques de l'insulino-résistance sont des troubles du métabolisme des lipides et de l'homéostasie du glucose dans le foie, les muscles et le tissu adipeux.

Puisque les TZD sont des molécules connues pour réduire l'insulino-résistance et sont des ligands des PPAR γ de haute affinité, on conclue rapidement que les PPAR γ sont impliqués dans la sensibilité à l'insuline. Par exemple, la surexpression des PPAR γ et leur activation par les TZD stimulent la différenciation adipocytaire. Il en résulte une augmentation du nombre de petits adipocytes, plus sensibles à l'insuline que les gros adipocytes (Okuno et al. 1998).

Une étude révèle que le traitement de souris diabétiques lipoatrophées par les TZD n'entraîne aucune correction de l'hyperglycémie ou de l'hyperinsulinémie (Chao et al. 2000). De plus, les souris PPAR γ $-/-$ développent progressivement un lipodystrophie, une stéatose ainsi qu'une insulino-résistance (He et al. 2003). Ces résultats ainsi que le fait de l'expression abondante des PPAR γ dans le tissu adipeux, plus que dans le foie ou le muscle, suggèrent que le tissu adipeux est la cible première des TZD et que ce tissu joue un rôle primordial dans l'homéostasie du glucose. Cependant, les PPAR γ semblent jouer un rôle direct dans la modulation de la réponse à l'insuline car leur activation stimule l'expression du transporteur de glucose GLUT4 et de la protéine liée par le c-Cb1 (CAP) dans les adipocytes (Baumann et al. 2000). On a montré l'existence d'une augmentation de

l'expression de CAP par les TZD dans les adipocytes de rats diabétiques (Ribon et al. 1998). L'induction de l'expression de CAP par les TZD se fait directement par l'activation du dimère PPAR γ -RXR α , le gène de CAP comportant une séquence PPRE dans son site promoteur .

Comme le tissu adipeux est un tissu endocrine, il sécrète des molécules impliquées dans la régulation de la sensibilité à l'insuline, telles que le TNF α , la leptine, la résistine, l'adiponectine et l'IL6. Beaucoup d'études ont caractérisé le rôle pathogène du TNF α dans l'insulinorésistance du diabète de type 2 (Hotamisligil et al. 1993, Hotamisligil et al. 1994, Lang et al. 1992, Uysal et al. 1997, Ventre et al. 1997). Les TZD ont un effet sur l'activité de cette cytokine. On a observé que le traitement de rats par la troglitazone, perfusés avec des solutions riches en TNF α , prévient l'état d'insulino-résistance (Miles et al. 1997), tandis que la pioglitazone, elle, bloque les effets du TNF α dans les adipocytes comme la diminution de la capture du glucose et du taux hépatique de l'ARNm de la LPL (Shibasaki et al. 2003). Les TZD sont aussi impliqués dans la régulation de l'expression de la leptine dans le tissu adipeux (De Vos et al. 1996, Kallen et al. 1996). Cependant des données s'opposent quant au rôle de la leptine sur l'état d'insulinorésistance, elle peut augmenter mais aussi diminuer la sensibilité à l'insuline (Müller et al. 1997, Shimomura et al. 1999, Yaspellis et al. 1999).

Il a été suggéré que la résistine participe à un mécanisme liant l'obésité à l'insulinorésistance et au diabète de type 2. Son taux diminue lors d'un traitement par rosiglitazone d'adipocytes de souris cultivés dans un milieu riche en graisses (Steppan et al. 2001, Steppan et al. 2002). Cependant le taux de résistine peut être augmenté comme diminué chez différentes espèces d'animaux obèses. Mais dans des cultures d'adipocytes, l'expression de résistine est inhibée par le TNF α , qui lui cause l'insulinorésistance (Fasshauer et al. 2001, Shojima et al. 2002). Le rôle de la résistine dans la régulation de la sensibilité à l'insuline n'est pas encore élucidé.

Le taux plasmatique d'adiponectine est plus faible chez les sujets obèses que chez des sujets non-obèses (Arita et al. 1999). Un traitement par TZD augmente le taux d'adiponectine chez des sujets présentant ou non une intolérance au glucose et chez des sujets diabétiques de type 2 (Combs et al. 2002, Hirose et al. 2002, Maeda et al. 2001, Yang et al. 2002). Une relation inverse entre le taux d'insuline et celui d'adiponectine a été trouvée (Yu et al. 2002). L'adiponectine peut améliorer la sensibilité à l'insuline dans le muscle et le foie par un mécanisme encore peu compris. Elle favorise aussi la phosphorylation du récepteur de l'insuline dans le muscle squelettique (Yamauchi et al.

2001) et réprime l'expression d'enzymes de la glucogenèse, la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase (Combs et al. 2001).

On a aussi montré une corrélation positive entre le taux d'IL6 et l'insulinorésistance (Bastard et al. 2000).

L'expression hépatique des PPAR γ est assez faible mais elle est augmentée chez les souris diabétiques de type 2 ou chez les souris obèses. Les TZD induisent l'expression de gènes cible des PPAR γ dans le foie de ces souris. L'implication des PPAR γ dans l'état d'insulinorésistance a été étudié grâce à des souris dépourvues du gène PPAR γ dans leur foie (Gavrilova et al. 2003, Matsusue et al. 2003). Le taux hépatique de TAG se montre diminué chez ces souris alors que les taux plasmatiques de TAG et d'acides gras augmentent, ce qui aggrave l'insulino-résistance. Une autre étude a montré que ces mêmes souris ont un foie captant peu les TAG plasmatiques, ces derniers étant alors abondamment captés par les muscles et le tissu adipeux ce qui contribue à l'insulinorésistance (Gavrilova et al. 2003).

Des souris dépourvues du gène PPAR γ dans le muscle présentent une capture de glucose induite par l'insuline inchangée dans le muscle mais présentent une insulinorésistance globale dans l'organisme liée à celle du foie (Norris et al. 2003). Un traitement par TZD corrige cette insulinorésistance. Mais d'autres chercheurs ont trouvé que l'insulino-résistance dans le muscle n'était pas corrigée par un traitement par TZD (Hevener et al. 2003).

Tous ces travaux confirment que les PPAR γ du tissu adipeux sont la cible majeure des TZD.

2.3. Rôle des PPAR γ dans l'adipogenèse

L'adipogenèse est un processus de différenciation cellulaire où les pré-adipocytes précurseurs se transforment en adipocytes matures à travers des modifications de l'expression génique, de la morphologie de la cellule et de la sensibilité aux hormones. Les pré-adipocytes peuvent se différencier en adipocytes blancs (stockant l'énergie) ou en adipocytes bruns (dissipant l'énergie). Dans la différenciation des adipocytes blancs, l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme des acides gras est induite. Il est bien connu que le facteur de transcription PPAR γ est un

régulateur essentiel de la formation du tissu adipeux (Chawla et al. 1994, Tontonoz et al. 1994a) puisqu'il induit l'expression de plusieurs marqueurs spécifiques du tissu adipeux tels que la protéine aP2 (*adipocyte fatty acid protein 2*) (Tontonoz et al. 1994a), la phosphoénolpyruvate carboxykinase (Tontonoz et al. 1995) et la LPL (Schoonjans et al. 1996). De plus, l'expression ectopique de PPAR γ promouvoit l'adipogenèse de fibroblastes non adipogénique (Tontonoz et al. 1994a).

Chez la souris, des adipocytes dépourvus du gène codant pour les PPAR γ meurent en quelques jours (Imai et al. 2004). Chez l'homme des mutations du gène de PPAR γ sont associées à des lipodystrophies (Agarwal et Garg 2002, Barroso et al. 1999, Hegele et al. 2000, Lüdtke et al. 2007, Savage et al. 2003). Bien que ces études indiquent le rôle central des PPAR γ dans l'adipogenèse, il est certain que d'autres protéines sont impliquées dans cette régulation. En effet, derrière les PPAR γ , les facteurs de transcription C/EBP (*CCAAT Enhancer Binding Proteins*) exprimés à différentes étapes de l'adipogenèse ont aussi montré jouer un rôle important dans ce processus. C/EBP- β et C/EBP- δ sont activés en réponse à l'insuline ou aux glucocorticoïdes aux premiers stades de l'adipogenèse (Wu et al. 1996, Wu et al. 1995) et induisent en retour l'expression de PPAR γ . De plus pendant ces stades précoces de l'adipogenèse, un autre facteur de transcription ADD1/SREBP1, a montré réguler l'activité des PPAR γ (Kim et Spiegelman 1996) (*Figure n°15*). Il a été suggéré que ce facteur de transcription module l'activité des PPAR γ à travers la production endogène de ligands des PPAR γ . Aux stades terminaux de l'adipogenèse, les PPAR γ activent l'expression de C/EBP- α . Cependant C/EBP- α induit aussi en retour l'expression de PPAR γ en se liant aux mêmes sites promoteurs que C/EBP- β et C/EBP- δ (Wu et al. 1995). Ce rétrocontrôle positif a été mis en évidence avec des adipocytes déficients en C/EBP- α qui n'accumulent qu'une faible quantité de lipides et qui n'expriment les PPAR γ que faiblement (Wu et al. 1999).

D'autres facteurs intervenant dans ce processus d'adipogenèse sont sécrétés tels que le TNF- α et la leptine. Le TNF- α est une hormone polypeptidique avec des effets pléiotropiques sur la différenciation et la prolifération cellulaire qui inhibe l'adipogenèse (Torti et al. 1985). L'effet anti-adipogénique du TNF- α doit résulter probablement d'une répression de l'expression de C/EBP- α et de PPAR γ (Ron et al. 1992, Xing et al. 1997). La leptine, elle, induit la lipolyse et l'utilisation du glucose par les adipocytes. Il a été montré que l'activation des PPAR γ par les TZD inhibe la production de leptine (Kallen et al. 1996).

Outre la différenciation des adipocytes, l'activation des PPAR γ promouvoit l'apoptose des adipocytes matures (Okuno et al. 1998). Il a été rapporté que la troglitazone,

un agoniste des PPAR γ , augmente la population de petits adipocytes et diminue celle de grands adipocytes dans le tissu adipeux blanc.

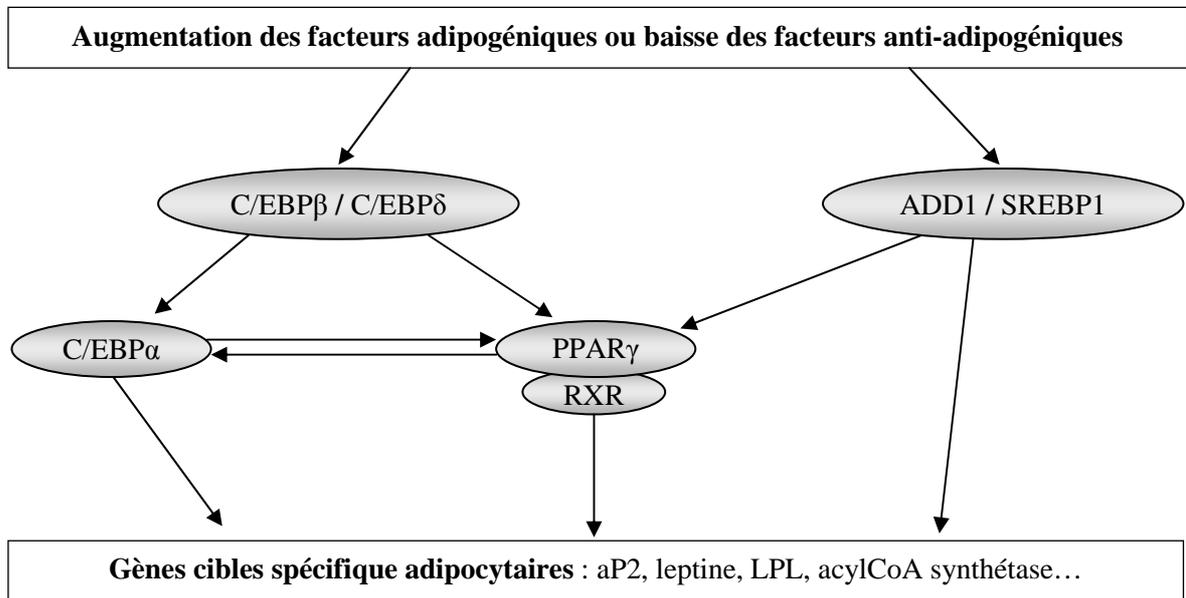


Figure n°15 : Schéma de la relation entre les PPAR γ et d'autres facteurs de transcription dans la différenciation des adipocytes.

3. Rôle des PPAR β/δ dans le métabolisme des lipides

Les PPAR β/δ sont les PPAR dont les recherches sur le métabolisme des lipides ont été les moins fructueuses jusqu'à présent. En effet, ils ne sont pas l'instant des cibles thérapeutiques cliniques en pharmacologie. Cependant ils présentent quelques singularités. Nous décrirons également leur rôle dans la physiologie du muscle squelettique ainsi que dans la différenciation des adipocytes.

3.1. Rôle des PPAR β/δ dans le métabolisme des lipoprotéines

Des études chez la souris ont montré que des agonistes sélectifs des PPAR δ augmentent le taux de HDLcho. (Leibowitz et al. 2000, Van der Veen et al. 2005). Cette augmentation du taux de HDLcho est aussi évidente chez les singes, chez qui le taux de LDLcho fut aussi diminué (Oliver et al. 2001), mais aussi chez les humains (Sprecher

2007). Le mécanisme par lequel est augmenté le taux de HDLcho par l'activation des PPAR δ demeure obscur, bien qu'un rôle de ABCA1, dont le gène serait cible des PPAR δ , a été proposé (Oliver et al. 2001). Chez les singes et les hommes, mais apparemment pas chez les souris, les agonistes des PPAR δ diminuent le taux plasmatique de TAG.

En accord avec la baisse de TAG plasmatiques induite par les agonistes des PPAR δ observée chez les primates, les taux de TAG plasmatiques augmentent chez les souris PPAR β/δ -/- (Akiyama et al. 2004). Par contre le taux plasmatique de cholestérol total et le taux de HDLcho restent inchangés. Il a été proposé que l'élévation des TAG plasmatiques chez les souris PPAR β/δ -/- serait causée par une combinaison de l'augmentation de la production de VLDL et de la diminution de l'épuration des TAG plasmatiques, probablement due à une diminution de l'activité LPL post-héparine et à une augmentation de l'expression de hépatique de Angptl-3 et Angptl-4. Comme les agonistes des PPAR α augmentent aussi les taux plasmatiques de HDLcho, il est hypothétique que les agonistes des PPAR β/δ agissent à travers des cibles moléculaires communes. Cependant, au moins chez les souris, les agonistes des PPAR α et des PPAR β/δ jouent un rôle différent sur le taux plasmatique de TAG, ce qui suggère un mode d'action différent.

Une étude, menée chez des singes obèses, a montré que l'activation des PPAR δ par GW 501516 augmente le taux plasmatique de HDLcho et diminue le taux plasmatique de VLDL de manière dose-dépendante chez ceux-ci. Il a été proposé un mécanisme lipolytique et ATP-binding cassette A1 (ABCA1) expliquant l'élévation du taux de HDLcho. En effet, dans les macrophages, les fibroblastes et les cellules intestinales le taux de ABCA1 était augmenté (Olivier et al. 2001).

Des chercheurs ont montré une corrélation frappante entre l'augmentation de l'activité de la CPT1 (*Carnitine Palmitoyl Transferase 1*), une protéine responsable du transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale, et l'élévation du taux plasmatique de HDLcho dans le cadre d'un exercice physique. Il est possible que l'administration d'un ligand synthétique de PPAR δ puisse provoquer une modification du métabolisme de HDL similaire à celle observée en cas d'exercice physique (Tikkanen et al. 1999).

3.2. Rôle des PPAR δ dans la physiologie du muscle squelettique

Les PPAR δ sont ubiquitaires mais prédominent dans le muscle. Des études pré-cliniques in vitro montrent que les PPAR δ favorisent l'oxydation des acides gras, ce qui

augmente la production d'énergie sous forme d'ATP et le découplage énergétique. Bien que leurs fonctions semblent similaires, particulièrement dans les cultures cellulaires (Gilde et Van Bilsen 2003, Kliewer et al. 2001), les tissus spécifiques de l'expression des PPAR α et des PPAR δ augmentent l'utilisation des acides gras à des sites multiples et différents.

Une étude a montré que, chez le rat obèse, l'activation des PPAR δ par GW 501516 n'induit pas seulement l'expression des molécules clés impliquées dans l'oxydation des graisses et dans la dépense énergétique mais aussi la thermogenèse à travers un co-activateur des PPAR δ , PGC-1 α (*PPAR δ Coactivator 1 α*). Aussi, l'activation des PPAR δ par GW 501516 prévient l'obésité induite par l'excès alimentaire, augmente la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline (Tanaka et al. 2003).

Les PGC-1 α sont des co-activateurs des PPAR δ , ils favorisent donc l'oxydation des graisses, et sont aussi responsables de la biogenèse mitochondriale dans le muscle avec une conversion simultanée du muscle blanc en fibres rouges (Luquet et al. 2003, Wang et al. 2004b, Tanaka et al. 2003). Ce phénomène ressemble à l'adaptation induite par l'exercice d'endurance (Baar et al. 2002, Holloszy et al. 1967). De plus le jeun prolongé (Holst et al. 2003) et l'exercice d'endurance (Luquet et al. 2003) sont caractérisés par une augmentation du catabolisme des graisses dans le muscle et par une augmentation des PPAR δ dans le muscle squelettique de la souris.

Chez des souris où les PPAR δ sont surexprimés dans les muscles, il a été montré que cet isotype est hautement impliqué dans le remodelage du muscle et dans la réponse à l'exercice (Luquet et al. 2003). En fait les muscles squelettiques des ces animaux ressemblèrent à celui d'animaux entraînés à l'exercice. Ces observations furent associées à une diminution des graisses de leur organisme (Allen et al. 2001). Chez les souris de type sauvage même un exercice d'endurance modéré augmente le taux de PPAR δ (Luquet et al. 2003).

Le muscle est un des sites majeurs du catabolisme des acides gras et l'oxydation des acides gras dans ce tissu est améliorée par le jeun ou l'exercice d'endurance. Les PPAR α semblent ne pas jouer un rôle dans cette réponse adaptative de l'organisme. En effet, la capacité oxydative des acides gras dans le muscle squelettique n'est pas modifiée chez des souris PPAR α -/- (Muoio et al. 2002). On a trouvé que l'exposition de myotubes L6 à GW0742, un agoniste spécifique des PPAR δ , augmente l'oxydation des acides gras ce qui

suggère l'implication prédominante des PPAR δ dans le muscle squelettique. On a aussi démontré que le jeun stimule l'expression des PPAR δ dans le muscle de souris (Holst et al. 2003). Pour étudier directement l'implication des PPAR δ dans le métabolisme lipidique musculaire, on a modifié leur activité dans des cellules C2C12 par leur surexpression. Les données montrent que les myotubes C2C12 réagissent aux acides gras ou à un agoniste synthétique des PPAR δ par induction de plusieurs gènes impliqués dans la capture et le métabolisme des acides gras tels que les gènes de la LPL, de FAT, de heart-FABP et de la CPT-1 et par une augmentation de l'oxydation des acides gras. Une surexpression des PPAR δ chez l'animal entraîne également une augmentation des activités enzymatiques oxydatives telles que celles de la citrate synthase, de la β -hydroxyacylCoA déshydrogénase ainsi que la stimulation de gènes impliqués dans le catabolisme des acides gras tel que UCP2. La surexpression de PPAR δ peut aussi entraîner une diminution de la masse grasseuse par réduction de la taille des adipocytes (Luquet et al. 2003).

Il a aussi été démontré que les tissus adipeux brun et blanc sont impliqués dans la baisse des taux lipidiques et dans l'action antidiabétique des activateurs des PPAR δ . Des chercheurs (Wang et al. 2003) ont créé une souris transgénique exprimant les PPAR δ fusionnés à la protéine VP16, une forme active ligand-indépendante des PPAR δ , spécifiquement exprimée dans le tissu adipeux blanc et brun. L'expression de cette forme active constitutive des PPAR δ stimule l'expression de gènes impliqués dans le catabolisme oxydatif des acides gras et dans le découplage énergétique du tissu adipeux. Tout ceci accompagné par une diminution de l'adiposité chez l'animal même avec une alimentation riche en graisses. De plus, l'expression spécifique de PPAR δ -VP16 dans le tissu adipeux ou le traitement par GW501516 prévient l'obésité chez les souris db/db. Ces observations suggèrent fortement que l'activation des PPAR δ dans le tissu adipeux augmente le brûlage des acides gras et exerce une action contre l'obésité génétique ou diet-induite.

L'activation des PPAR δ stimule aussi la synthèse de malonylCoa decarboxylase (Muoio et al. 2002).

3.3. Rôle des PPAR β dans la différenciation des adipocytes

Les fonctions des PPAR β sont encore peu connues. Cependant, ce récepteur est exprimé en quantité significative dans le tissu adipeux blanc, et son expression augmente au cours des étapes initiales de la différenciation de pré-adipocytes en culture (Amri et al.

1995). Son expression ectopique dans une lignée de fibroblastes murins suggère que les PPAR β pourraient être un acteur précoce du processus de différenciation adipocytaire. Dans ce modèle, la différenciation des cellules en adipocytes n'est obtenue que si des activateurs de PPAR β et PPAR γ sont présents. L'activation de PPAR β par des acides gras à longue chaîne conduit à une augmentation de l'expression de PPAR γ , dont l'activité serait alors nécessaire à la différenciation finale de ces fibroblastes en adipocytes (Bastie et al. 1999). Il est dès lors tentant de penser que les PPAR β pourraient être impliqués dans l'augmentation du nombre de cellules adipeuses observée sous l'effet d'un régime riche en graisses. Chez la souris, l'ablation des deux allèles du gène codant pour PPAR β semble induire une légère diminution de la masse adipeuse. PPAR β pourrait donc jouer un rôle dans le développement du tissu adipeux blanc *in vivo*, sans toutefois être indispensable (Peters et al. 2000).

CHAPITRE IV :
Thérapeutique et
perspectives

1. Les fibrates

Les fibrates sont des activateurs des PPAR α utilisés depuis les années 1970 pour le traitement des hyperlipidémies. Les chapitres précédents permettent de comprendre leur mécanisme d'action.

1.1. Médicaments sur le marché Français en 2009

Les fibrates sont généralement administrés par voie orale sous forme ester et subissent une saponification au niveau intestinal qui génère la forme acide. Ce sont donc les formes acides, d'ailleurs bien plus solubles, qui sont les activateurs des PPAR α .

Les fibrates commercialisés en France en 2009 sont le bézafibrate, le ciprofibrate, le fénofibrate et le gemfibrozil (*Tableau n°2*).

DCI	Nom commercial	Dosage	Forme	Génériqué
BEZAFIBRATE	Befizal [®]	200 mg	cp pelliculé	Non
	Befizal [®]	400 mg	cp enrobé LP	Non
CIPROFIBRATE	Lipantor [®]	100 mg	gélule	Oui
FENOFIBRATE	Lipantyl [®]	67 mg	gélule	Oui
	Lipanthyl [®]	145 mg	cp pelliculé	Non
	Lipanthyl [®]	160 mg	cp pelliculé	Oui
	Lipanthyl [®]	200 mg	gélule	Oui
	Fegenor [®]	67 mg	gélule	Oui
	Fegenor [®]	140 mg	gélule	Non
	Fegenor [®]	200 mg	gélule	Oui
	Secalip [®]	100mg	gélule	Oui
	Secalip [®]	300 mg	gélule	Oui
GEMFIBROZIL	Lipur [®]	450 mg	cp pelliculé	Non

Tableau n°2 : Fibrates commercialisés en France en 2009

1.2. Données cliniques sur les fibrates

Il est admis que les fibrates ont peu d'action sur le LDLcho, mais qu'ils augmentent le HDLcho et diminuent les TAG plasmatiques. L'effet bénéfique des fibrates sur la morbi-mortalité coronaire, en prévention secondaire, dépend de la concentration initiale du HDLcho et de la présence ou non d'une hypertriglycéridémie (Anonyme -2- 2000).

L'étude Helsinki Heart Study (Frick et al. 1987) est une étude randomisée, en double-aveugle, d'une durée de cinq ans, qui avait pour objectif d'évaluer les effets du gemfibrozil (1200 mg/j) sur l'incidence des coronaropathies chez des hommes d'âge moyen sans antécédent personnel de coronaropathie, mais ayant un haut risque cardiovasculaire, en raison d'altérations du bilan lipidique. Dans cette étude, le gemfibrozil a montré une réduction de 34% des événements cardiovasculaires; ce bénéfice étant plus marqué pour les infarctus non fatals. Toutefois, le gemfibrozil n'a pas diminué la mortalité totale et a eu même tendance à l'augmenter lors d'un suivi à distance.

L'étude VA-HIT (Rubins et al. 1999) est une étude randomisée, en double-aveugle comparant 1200 mg/jour de gemfibrozil à un placebo. Elle a été menée chez 2531 hommes âgés en moyenne de 64 ans et ayant des antécédents de maladie coronaire documentée. A l'inclusion, ces patients avaient une concentration moyenne basse de HDLcho, de LDLcho de cholestérol total et de TAG. Au terme d'un suivi médian de 5,1 ans, il a été observé :

- une réduction de 22% du risque de survenue d'un infarctus non fatal ou d'un décès d'origine coronaire (17,3% vs 21,7%);

- ceci sans modification significative de la concentration de LDLcho, mais avec une réduction significative de 31% de la concentration des TAG et une augmentation significative de 6% de la concentration de HDLcho ($p < 0,001$).

Dans cette étude, aucune réduction de la mortalité totale n'a été mise en évidence.

Dans l'étude BIP (Anonyme -2- 2000), l'efficacité du bézafibrate 400 mg/j a été comparée à celle d'un placebo chez des coronariens ayant une concentration basse de HDLcho et/ou une hypertriglycéridémie. Dans cette population, le bézafibrate n'a pas significativement réduit l'incidence de survenue, ni d'un infarctus, ni d'une mort subite.

A l'heure actuelle, seul un fibrate, le gemfibrozil, a la preuve de son efficacité clinique en prévention primaire ou secondaire.

1.3. Recommandations dans la bonne prescription des fibrates

Les fibrates peuvent être prescrits dans la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique et sont indiqués dans le traitement des hypercholestérolémies isolées et des hypertriglycéridémies isolées ou associées, en complément d'un régime alimentaire adapté et assidu. Ils ne doivent pas être utilisés en première intention dans les hypercholestérolémies primaires. Ils peuvent être utilisés en deuxième intention en cas d'intolérance aux statines (Figure n°16) (Caulin C. 2007).

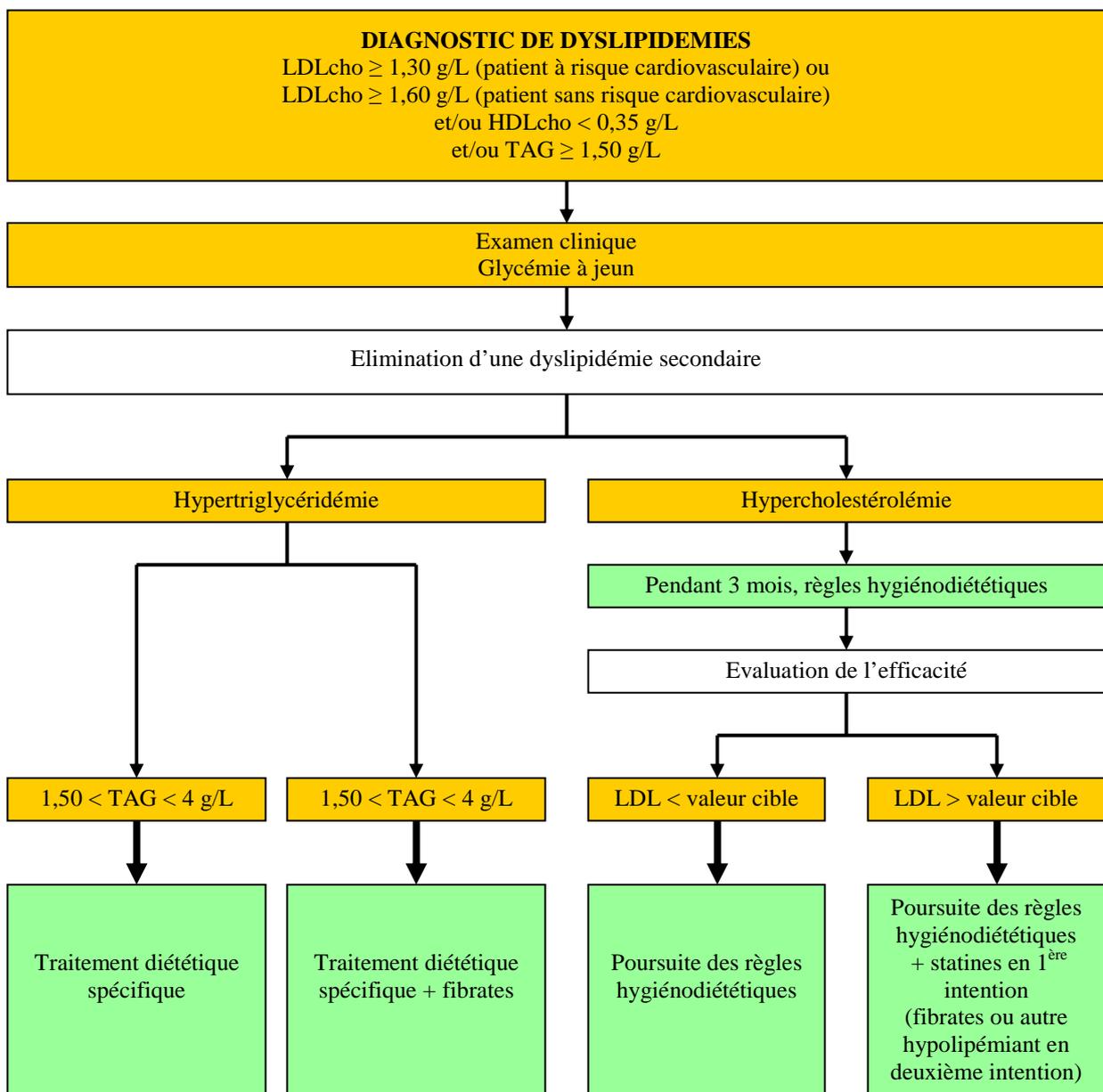


Figure n° 16 : Algorithme décisionnel de la prise en charge thérapeutique d'une dyslipidémie.

1.4. Perspectives

La relation structure-activité des fibrates a été étudiée pour optimiser les propriétés hypolipémiantes de ces molécules. Bien que les fibrates les plus actifs comportent un groupement phenoxyisobutyrate (d'où leur nom : phenoxyisobutyrate), il a été prouvé que leurs analogues déméthylés conservent un bon effet hypolipémiant et ont des effets indésirables moindres (Feller et al. 1987) (*Figure n°17*).

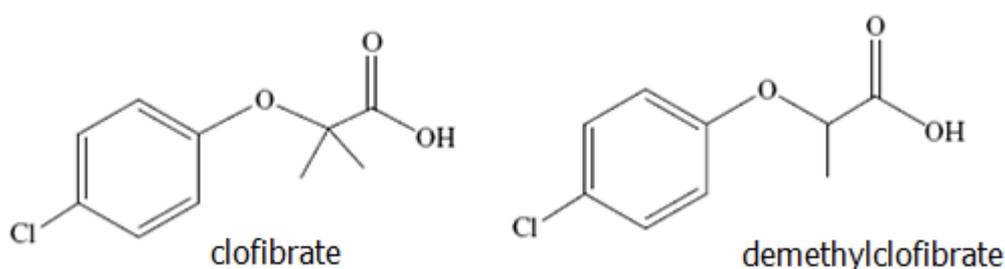


Figure n°17 : Structure chimique du clofibrate, chef de file des fibrates

La fonction acide carboxylique a longtemps été suggérée comme essentielle à l'activité hypolipémiante des fibrates. Ce groupement chimique est responsable des effets indésirables gastrointestinaux fréquents sous un traitement par fibrates. Des substitutions de ce groupement par une fonction amide ou hydrazide ou un groupement cyclique ont été tentées. Ces nouvelles molécules ont présentés peu d'effets indésirables gastrointestinaux et conservent l'effet hypolipémiant (Habib et al. 2000, Sena et al. 2003). Ces résultats ont été encourageants.

L'analyse de profils lipidiques chez des rats suggèrent que certains de ces nouveaux dérivés synthétiques (*Figure n°18*) exercent une bonne activité hypolipémiante avec une réduction du cholestérol total, des TAG plasmatiques et du LDLcho et une augmentation du HDLcho, parfois meilleure que celle du gemfibrozil (Idrees et al. 2009).

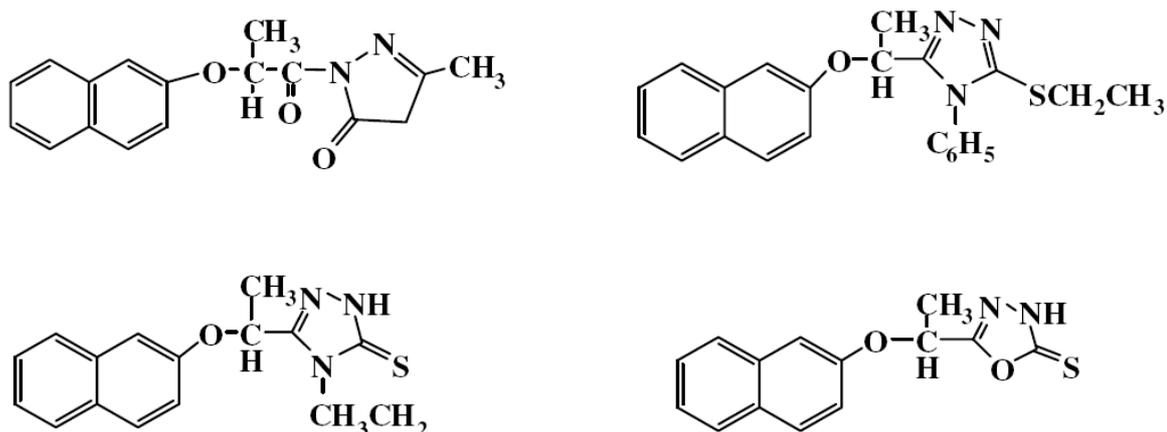


Figure n°18 : Structures chimiques d'agonistes des PPAR α nouvellement créées à partir de l'étude de la relation structure-activité des fibrates.

2. Antagonistes des PPAR γ

Des antagonistes des PPAR γ ont été développés. Le GW0072 est une molécule appartenant à la famille des TZD capable d'inhiber la différenciation adipocytaire (Oberfiel et al. 1999).

Une nouvelle classe d'antagonistes spécifiques des PPAR γ , n'appartenant pas à la famille des TZD, a été décrite : SR-202 est un dérivé de l'acide para-chlorobenzilylique qui contrecarre l'effet transcriptionnel de PPAR γ induit par des TZD et inhibe la différenciation adipocytaire induite par les TZD ou les mélanges hormonaux des cultures cellulaires 3T3-L1 (Rieusset et al. 2002). Peu d'essais ont été réalisés *in vivo* avec ces composés. Toutefois, le traitement par SR-202 prévient l'insulino-résistance induite par un régime hyperlipidique et améliore le profil lipidique chez la souris. De plus, il diminue l'adiposité de souris sauvages ayant un régime normal ou hyperlipidique. On constate également, chez les souris traitées par le SR-202, des concentrations d'adipokines, leptine et TNF α diminuées, ce qui est cohérent avec la diminution de taille des adipocytes. Ce phénomène pourrait participer à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

3. Activateurs mixtes des PPAR

Les co-agonistes PPAR α/γ sont une nouvelle classe de molécules qui a été développée pour cibler les PPAR α et les PPAR γ simultanément dans le but de produire un effet synergique antidiabétique et protecteur cardiovasculaire. Ces molécules, nouvellement créées, appartiennent à une famille aussi appelée « glitazars » qui comporte des molécules telles que le naveglitazar, le netoglitazar, le muraglitazar, le ragaglitazar, le tasaglitazar, l'imiglitazar, MK 767, LY 929 ou encore LSN862. Ces co-agonistes réduisent le taux de TAG plasmatiques, augmentent le taux de HDLcho cardioprotecteur et améliorent la sensibilité à l'insuline. Un traitement par ragaglitazar réduit la pression artérielle chez le rat diabétique et améliore la fonction endothéliale. De plus, il a été rapporté qu'un traitement par DRF 2519, un autre co-agoniste PPAR α/γ , améliore le profil lipidique ainsi que la relaxation des cellules musculaires lisses aortiques. Ces résultats illustrent les avantages offerts par ces co-agonistes en matière de risque cardiovasculaire. Aussi, d'autres glitazars sont capables d'améliorer la sensibilité à l'insuline et de prévenir des dysfonctionnements du ventricule gauche.

Les agonistes des PPAR γ favorisent l'adipogénèse et la prise de poids tandis que les agonistes des PPAR α contrebalancent cet effet. La combinaison de ces agonistes est alors très judicieuse pour limiter cet effet, souvent indésirable, des agonistes des PPAR γ . Cependant ces effets ne sont pas bien élucidés chez l'homme.

Malheureusement, le développement de glitazars tels que celui du muraglitazar ou du tesaglitazar a été interrompu en essai clinique de phase III en raison de leurs effets indésirables. Le muraglitazar a en effet montré réduire le taux d'hémoglobine. Ces résultats décourageants ont freinés leur développement.

D'autre part, le développement de co-agonistes PPAR α/δ et PPAR γ/δ est en cours. Il est prévisible que les co-agonistes PPAR α/δ pourraient avoir des propriétés intéressantes telles que la diminution du taux de lipides plasmatique, de la résistance à l'insuline et donc du risque cardiovasculaire. Récemment, T-659, un co-agoniste PPAR α/δ , a montré augmenter le taux de HDLcho chez les primates. Un autre co-agoniste PPAR α/δ a montré diminuer la glycémie et entraîner une perte de poids.

Des recherches sont également en cours sur la création de molécules agonistes multiples des PPAR. Le bezafibrate, un dérivé de l'acide fibrique, est étudié pour sa

propriété agoniste simultanée des PPAR α , des PPAR γ et des PPAR δ . Il a montré entraîner une amélioration de la sensibilité à l'insuline et prévenir l'athérosclérose et les risques cardiovasculaires. D'autres agonistes multiples des PPAR sont en développement tels que LY-465608, CS-204 ou GW-625019 et pourraient peut-être représenter de potentiels agents de thérapie dans le traitement du diabète associé au risque cardiovasculaire (Balakumar et al. 2007).

4. Les PPAR : futures cibles thérapeutiques de diverses pathologies ?

4.1. Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la formation de plaques de protéines β -amyloïdes perturbant la fonction neuronale dans le cerveau. Les fonctions synaptiques ainsi que le métabolisme énergétique et lipidique des neurones sont alors perturbés.

L'observation de cellules gliales a permis de souligner le caractère inflammatoire de la maladie. Cette réaction inflammatoire peut amplifier le processus dégénératif. Les PPAR γ sont des récepteurs nucléaires capables de réprimer la synthèse de gènes de la réponse inflammatoire. Il a été mis en évidence que des agonistes des PPAR γ sont capables d'améliorer la fonction mnésique chez des animaux malades. De plus, des études cliniques récentes chez l'homme, dans lesquelles la rosiglitazone a été utilisée, ont montré que cette molécule pouvait améliorer la mémoire et la fonction cognitive chez des patients atteints par cette maladie (Landreth et al. 2008).

4.2. Cancer

De nombreuses recherches se sont entreprises sur les liens entre PPAR et cancer (poumons, vessie, prostate, colon, thyroïde...). Le traitement de cellules dérivées de cancers de la prostate avec des agonistes des PPAR γ entraîne un arrêt de la croissance cellulaire. Chez l'homme, des essais thérapeutiques ont été réalisés sur des patients atteints de cancer de la prostate. Ces résultats montrent qu'aucune amélioration n'est observée chez ces patients traités par des agonistes des PPAR γ . Il paraît donc que l'activation des PPAR γ par ses ligands n'est pas suffisante pour contrôler la croissance tumorale. Il a été

récemment montré que les inhibiteurs des histone desacétylases activent les PPAR γ en synergie avec ses agonistes. L'ensemble de ces résultats laisse penser que les PPAR γ sont inactivés par des histone deacétylases « en amont » de leur régulation par des ligands dans le cancer de la prostate. Une combinaison de traitements avec des inhibiteurs des histone deacétylases et des agonistes des PPAR γ est efficace dans l'inhibition de la croissance tumorale chez la souris. De plus, ce traitement entraîne une diminution de la capacité invasive des cellules cancéreuses, par une augmentation de l'expression du gène de l'E-cadherine (Annicotte et al. 2007).

4.3. Asthme

Récemment les PPAR γ ont montré jouer un rôle important dans le contrôle de la réponse inflammatoire, notamment au niveau des poumons. Des souris asthmatiques ont été traitées par un agoniste des PPAR γ , la ciglitazone, par nébulisation. Aussi, un traitement par un antagoniste des PPAR γ a permis de vérifier que l'effet de la ciglitazone est médié par l'activation des PPAR γ . Les résultats ont montré que les PPAR γ sont significativement exprimés au niveau des épithéliums de voies respiratoires. Un traitement par ciglitazone réduit le taux de PPAR γ dans les poumons tandis que le traitement par l'antagoniste produit l'effet inverse. La nébulisation par ciglitazone a montré diminuer la production de mucus, la synthèse de TGF- β et l'hypersensibilité des voies respiratoires. Les PPAR γ pourrait donc être une cible dans le traitement de l'asthme (Honda et al. 2004).

4.4. Ostéoporose

Les PPAR γ sont exprimés dans de nombreux tissus incluant les cellules stromales de la moelle osseuse, les précurseurs des ostéoblastes et des ostéoclastes. Les mêmes cellules souches mésenchymateuses peuvent se différencier en ostéoblastes, adipoblastes, myoblastes ou chondroblastes selon l'activité stimulatrice des différents gènes et facteurs de transcription. Des études *in vitro* ont démontré que l'activation de PPAR γ favorise l'adipogenèse aux dépens de l'ostéoblastogenèse.

Les agonistes du PPAR γ de la classe des thiazolidinediones ont une action importante sur l'os. En fait, des expériences extensives effectuées sur des rongeurs ont démontré des effets indésirables sur l'os. Chez des rongeurs relativement âgés les TDZ augmentent le nombre d'ostéoclastes et la résorption osseuse.

Les PPAR γ pourraient être une cible de diverses maladies osseuses comme l'ostéoporose (Giaginis et al. 2007).

5. Tendances futures des hypolipémiants

Les infusions de HDLcho recombiné ou reconstitué ont jusqu'à présent modifié le HDLcho natif mais n'ont pas apporté d'augmentation nette du HDLcho. Ces modifications pourraient avoir un effet vasodilatateur et anti-inflammatoire (Singh et al. 2007). De plus, l'étude ERASE a démontré une amélioration de l'indice de caractérisation de la plaque à l'écho endovasculaire ainsi que du score coronaire à l'angiographie quantitative.

Les inhibiteurs de la protéine de transfert de l'estérase de cholestérol (CTEP) diminuent le LDLcho et augmentent le HDLcho. L'étude ILLUMINATE a démontré une augmentation significative de la tension artérielle et des événements cardiovasculaires chez les patients traités avec la combinaison torcetrapid et atorvastatine comparée à l'atorvastatine seule (Singh et al. 2007). L'anacétrapib est en investigation et n'a pas démontré d'augmentation de la tension artérielle. Il reste à prouver sa sécurité à long terme et à établir si le HDLcho produit par l'inhibition du CTEP aura l'effet cardioprotecteur du HDLcho natif.

La synthèse du squalène est une autre cible en investigation. Son inhibition devrait diminuer le LDLcho sans causer les myalgies associées aux statines. Les études initiales avec le lapaquistat sont encourageantes avec des diminutions de LDLcho de 20-25 %. Malheureusement, les essais cliniques avec des doses majorées ont récemment été arrêtés suite à de fréquentes augmentations d'enzymes hépatiques (Davidson et al. 2007).

Enfin, un antagoniste du récepteur D2 sous-type 1 de la prostaglandine (DP1), soit le laropiprant, a été démontré efficace pour supprimer la vasodilatation induite par l'acide nicotinique (Lai et al. 2007).

La découverte de nouveaux récepteurs spécifiques des lipoprotéines tels que les récepteurs ABCA1 ou SRB1 laissent également prévoir de nouvelles cibles potentielles pour une intervention pharmacologique.

La quête se poursuit pour identifier de nouveaux hypolipémiants. Par contre, les agents récemment étudiés n'égalent pas l'efficacité et la sécurité prouvée des statines. À court terme, les cliniciens doivent continuer à optimiser le traitement de leurs patients avec les agents existants. Au besoin, il faut favoriser les combinaisons pour rencontrer les cibles thérapeutiques et possiblement encourager une meilleure observation en minimisant les effets secondaires. Les statines demeurent les hypolipémiants de choix pour diminuer le LDLcho.

Thèse soutenue par Florian Iaracine

TITRE : Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) dans le métabolisme lipidique.

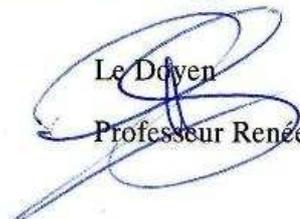
CONCLUSION

Les lipides ont longtemps été considérés comme une matière inerte servant de réserve énergétique et de structure membranaire. Cette notion est aujourd'hui largement dépassée avec la découverte de leurs rôles fonctionnels dans les voies de signalisation cellulaires via la production des eicosanoïdes et de nombreuses autres molécules biologiques pro-inflammatoires. Cette découverte a suscité un intérêt important en biologie, faisant du tissu adipeux un tissu autocrine. Plus récemment le rôle des lipides dans la régulation de l'expression des gènes du métabolisme lipidique et des lipoprotéines a été évoqué. Cette régulation s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires spécifiques : les PPAR. Ces nouvelles données devraient permettre de mieux comprendre le rôle spécifique des familles de lipides (acides gras saturé, insaturé n-3 ou n-6) sur le profil lipidique, le risque cardio-vasculaire et le risque adipogénique.

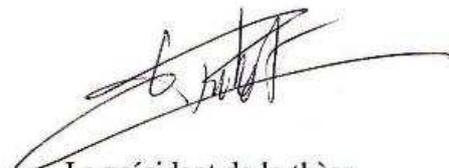
L'étude des PPAR a permis l'avancée des connaissances sur différentes voies métaboliques ou de signalisation et ouvre de nouvelles perspectives en thérapeutique. Les fibrates et les thiazolidinediones sont des médicaments prescrits depuis quelques dizaines d'années dans le traitement des dyslipidémies et du diabète de type 2, et ce avant même que leur mécanisme d'action ait été clairement identifié, or ils agissent par activation de PPAR. De nombreuses recherches sont en cours dans la création de nouvelles molécules, ciblant les PPAR, pour traiter des pathologies telles que le cancer, d'autres maladies métaboliques ou inflammatoires et prévenir le risque cardio-vasculaire.

Vu et permis d'imprimer.

Grenoble, le 2 oct 2009


Le Doyen
Professeur René Grillot




Le président de la thèse
Professeur Christophe Ribuot

BIBLIOGRAPHIE

Articles de périodiques

- Adiels M, Olofsson S, Taskinen M, Borén J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2006a Jun ;17(3):238-46.
- Adiels M, Taskinen M, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Häkkinen A, Olofsson S, Yki-Järvinen H, Borén J. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia.* 2006b Avr ;49(4):755-765.
- Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Jan ;87(1):408-411.
- Akiyama TE, Lambert G, Nicol CJ, Matsusue K, Peters JM, Brewer HB, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta regulates very low density lipoprotein production and catabolism in mice on a Western diet. *J. Biol. Chem.* 2004 Mai 14;279(20):20874-20881.
- Aldridge TC, Tugwood JD, Green S. Identification and characterization of DNA elements implicated in the regulation of CYP4A1 transcription. *Biochem. J.* 1995 Mar 1;306 (Pt 2):473-479.
- Allen DL, Harrison BC, Maass A, Bell ML, Byrnes WC, Leinwand LA. Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. *J Appl Physiol* 2001;90:1900-1908.
- Améen C, Edvardsson U, Ljungberg A, Asp L, Akerblad P, Tuneld A, Olofsson S, Lindén D, Oscarsson J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha increases the expression and activity of microsomal triglyceride transfer protein in the liver. *J. Biol. Chem.* 2005 Jan 14;280(2):1224-1229.
- Amri EZ, Bonino F, Ailhaud G, Abumrad NA, Grimaldi PA. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J. Biol. Chem.* 1995 Fév 3;270(5):2367-2371.
- Annicotte J, Culine S, Fajas L. [Role of PPARgamma in the control of prostate cancer growth: a new approach for therapy]. *Bull Cancer.* 2007 Fév 1;94(2):135-137.
- Aoyama T, Peters JM, Iritani N, Nakajima T, Furihata K, Hashimoto T, Gonzalez FJ. Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha). *J. Biol. Chem.* 1998 Mar 6;273(10):5678-5684.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999 Avr 2;257(1):79-83.
- Armstrong MB, Towle HC. Polyunsaturated fatty acids stimulate hepatic UCP-2 expression via a PPARalpha-mediated pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001 Déc ;281(6):E1197-1204.
- Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, Staels B, Auwerx J, Laville M, Vidal H. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes.* 1997 Aoû ;46(8):1319-1327.
- Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, Kelly DP, Holloszy O. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002;16:1879 –1886.
- Balakumar P, Rose M, Singh M. PPAR ligands: are they potential agents for cardiovascular disorders? *Pharmacology.* 2007 ;80(1):1-10.
- Barak Y, Liao D, He W, Ong ES, Nelson MC, Olefsky JM, Boland R, Evans RM. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002 Jan 8;99(1):303-308.
- Barbera MJ, Schluter A, Pedraza N, Iglesias R, Villarroya F, Giralt M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene. A link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. *J. Biol. Chem.* 2001 Jan 12;276(2):1486-1493.
- Bard JM, Parra HJ, Camare R, Luc G, Ziegler O, Datchet C, Bruckert E, Douste-Blazy P, Drouin P, Jacotot B. A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition. *Metab. Clin. Exp.* 1992 Mai ;41(5):498-503.

- Bardot O, Clemencet MC, Passilly P, Latruffe N. The analysis of modified peroxisome proliferator responsive elements of the peroxisomal bifunctional enzyme in transfected HepG2 cells reveals two regulatory motifs. *FEBS Lett.* 1995 Fév 27;360(2):183-186.
- Barrero MJ, Camarero N, Marrero PF, Haro D. Control of human carnitine palmitoyltransferase II gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor through a partially conserved peroxisome proliferator-responsive element. *Biochem. J.* 2003 Fév 1;369(Pt 3):721-729.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TD, Lewis H, Schafer AJ, Chatterjee VK, O'Rahilly S. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999 Déc 23;402(6764):880-883.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Sep ;85(9):3338-3342.
- Bastie C, Holst D, Gaillard D, Jehl-Pietri C, Grimaldi PA. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor PPARdelta promotes induction of PPARgamma and adipocyte differentiation in 3T3C2 fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 1999 Jul 30;274(31):21920-21925.
- Baumann CA, Chokshi N, Saltiel AR, Ribon V. Cloning and characterization of a functional peroxisome proliferator activator receptor-gamma-responsive element in the promoter of the CAP gene. *J. Biol. Chem.* 2000 Mar 31;275(13):9131-9135.
- Berger J, Leibowitz MD, Doebber TW, Elbrecht A, Zhang B, Zhou G, Biswas C, Cullinan CA, Hayes NS, Li Y, Tanen M, Ventre J, Wu MS, Berger GD, Mosley R, Marquis R, Santini C, Sahoo SP, Tolman RL, Smith RG, Moller DE. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects. *J. Biol. Chem.* 1999 Mar 5;274(10):6718-6725.
- Berger J, Tanen M, Elbrecht A, Hermanowski-Vosatka A, Moller DE, Wright SD, Thieringer R. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J. Biol. Chem.* 2001 Avr 20;276(16):12629-12635.
- Berger J, Truppe C, Neumann H, Forss-Petter S. cDNA cloning and mRNA distribution of a mouse very long-chain acyl-CoA synthetase. *FEBS Lett.* 1998 Mar 27;425(2):305-309.
- Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A, Fruchart JC, Rubin E, Denèfle P, Staels B, Branellec D. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J. Clin. Invest.* 1996 Jun 1;97(11):2408-2416.
- Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2000 Mar ;129(5):823-834.
- Blanquart C, Barbier O, Fruchart J, Staels B, Glineur C. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) turnover by the ubiquitin-proteasome system controls the ligand-induced expression level of its target genes. *J. Biol. Chem.* 2002 Oct 4;277(40):37254-37259.
- Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart J, Staels B. PPARs: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002 Jun ;9677-18.
- Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo. *Diabetes Care.* 2004 Jul ;27(7):1660-1667.
- Bookout AL, Jeong Y, Downes M, Yu RT, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell.* 2006 Aoû 25;126(4):789-799.
- Bouly M, Masson D, Gross B, Jiang XC, Fievet C, Castro G, Tall AR, Fruchart JC, Staels B, Lagrost L, Luc G. Induction of the phospholipid transfer protein gene accounts for the high density lipoprotein enlargement in mice treated with fenofibrate. *J. Biol. Chem.* 2001 Jul 13;276(28):25841-25847.
- Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology.* 1996 Jan 1;137(1):354-366.
- Brandt JM, Djouadi F, Kelly DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J. Biol. Chem.* 1998 Sep 11;273(37):23786-23792.
- Brun S, Carmona MC, Mampel T, Viñas O, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha induce the expression of the uncoupling protein-3 gene in skeletal muscle: a potential mechanism for the lipid intake-dependent activation of uncoupling protein-3 gene expression at birth. *Diabetes.* 1999 Jun ;48(6):1217-1222.
- Brunham LR, Singaraja RR, Hayden MR. Variations on a gene: rare and common variants in ABCA1 and their impact on HDL cholesterol levels and atherosclerosis. *Annu. Rev. Nutr.* 2006 ;26:105-129.
- Bull AW. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colon cancer and inflammatory bowel disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003 Sep ;127(9):1121-1123.
- Campbell FM, Kozak R, Wagner A, Altarejos JY, Dyck JRB, Belke DD, Severson DL, Kelly DP, Lopaschuk GD. A role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the control of cardiac malonyl-CoA levels: reduced fatty acid oxidation rates and increased glucose oxidation rates in the hearts of mice lacking PPARalpha are associated with higher concentrations of malonyl-CoA and reduced expression of malonyl-CoA decarboxylase. *J. Biol. Chem.* 2002 Fév 8;277(6):4098-4103.

- Castelein H, Gulick T, Declercq PE, Mannaerts GP, Moore DD, Baes MI. The peroxisome proliferator activated receptor regulates malic enzyme gene expression. *J. Biol. Chem.* 1994 Oct 28;269(43):26754-26758.
- Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, Gavrilova O, Reitman ML. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J. Clin. Invest.* 2000 Nov ;106(10):1221-1228.
- Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat. Med.* 2001b Jan ;7(1):48-52.
- Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, Liao D, Nagy L, Edwards PA, Curtiss LK, Evans RM, Tontonoz P. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol. Cell.* 2001a Jan ;7(1):161-171.
- Chawla A, Schwarz EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology.* 1994 Aoû ;135(2):798-800.
- Chen JD, Evans RM. A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. *Nature.* 1995 Oct 5;377(6548):454-457.
- Chevillard G, Clémencet M, Etienne P, Martin P, Pineau T, Latruffe N, Nicolas-Francès V. Molecular cloning, gene structure and expression profile of two mouse peroxisomal 3-ketoacyl-CoA thiolase genes. *BMC Biochem.* 2004 Mar 25;53.
- Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, Mallat Z, Antonucci M, Poulain P, Chapman J, Fruchart JC, Tedgui A, Najib-Fruchart J, Staels B. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation.* 2000 Mai 23;101(20):2411-2417.
- Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Teissier E, Minnich A, Jaye M, Duverger N, Brewer HB, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat. Med.* 2001 Jan ;7(1):53-58.
- Chinetti G, Lestavel S, Fruchart J, Clavey V, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha reduces cholesterol esterification in macrophages. *Circ. Res.* 2003 Fév 7;92(2):212-217.
- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin. Invest.* 2001 Déc ;108(12):1875-1881.
- Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang W, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology.* 2002 Mar ;143(3):998-1007.
- Costet P, Legendre C, Moré J, Edgar A, Galtier P, Pineau T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem.* 1998 Nov 6;273(45):29577-85.
- Cullingford TE, Bhakoo K, Peuchen S, Dolphin CT, Patel R, Clark JB. Distribution of mRNAs encoding the peroxisome proliferator-activated receptor alpha, beta, and gamma and the retinoid X receptor alpha, beta, and gamma in rat central nervous system. *J. Neurochem.* 1998 Avr ;70(4):1366-1375.
- Davidson MH. Squalene synthase inhibition: a novel target for the management of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2007 Jan ;9(1):78-80.
- Davies SS, Pontsler AV, Marathe GK, Harrison KA, Murphy RC, Hinshaw JC, Prestwich GD, Hilaire AS, Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Oxidized alkyl phospholipids are specific, high affinity peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands and agonists. *J. Biol. Chem.* 2001 Mai 11;276(19):16015-16023.
- De Vos P, Lefebvre AM, Miller SG, Guerre-Millo M, Wong K, Saladin R, Hamann LG, Staels B, Briggs MR, Auwerx J. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Clin. Invest.* 1996 Aoû 15;98(4):1004-1009.
- Desager JP, Horsmans Y, Vandenplas C, Harvengt C. Pharmacodynamic activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase, and pharmacokinetic parameters measured in normolipidaemic subjects receiving ciprofibrate (100 or 200 mg/day) or micronised fenofibrate (200 mg/day) therapy for 23 days. *Atherosclerosis.* 1996 Jul ;124 SupplS65-73.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* 1999 Oct ;20(5):649-688.
- Djouadi F, Weinheimer CJ, Saffitz JE, Pitchford C, Bastin J, Gonzalez FJ, Kelly DP. A gender-related defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 1998 Sep 15;102(6):1083-1091.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1279-1289.
- Dressel U, Allen TL, Pippal JB, Rohde PR, Lau P, Muscat GEO. The peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta agonist, GW501516, regulates the expression of genes involved in lipid catabolism and energy uncoupling in skeletal muscle cells. *Mol. Endocrinol.* 2003 Déc ;17(12):2477-2493.
- Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA, Hayes N, Leibowitz MD, Moller DE, Berger J. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Jul 16;224(2):431-437.

- Ellinghaus P, Wolfrum C, Assmann G, Spener F, Seedorf U. Phytanic acid activates the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in sterol carrier protein 2-/ sterol carrier protein x-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 1999 Jan 29;274(5):2766-2772.
- Escher P, Braissant O, Basu-Modak S, Michalik L, Wahli W, Desvergne B. Rat PPARs: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding. *Endocrinology.* 2001 Oct ;142(10):4195-4202.
- Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, Schoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R, Najib J, Laville M, Fruchart JC, Deeb S, Vidal-Puig A, Flier J, Briggs MR, Staels B, Vidal H, Auwerx J. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *J. Biol. Chem.* 1997 Jul 25;272(30):18779-18789.
- Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J. PPARgamma3 mRNA: a distinct PPARgamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett.* 1998 Oct 30;438(1-2):55-60.
- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Tumor necrosis factor alpha is a negative regulator of resistin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001 Nov 9;288(4):1027-1031.
- Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog. Lipid Res.* 2006 Mar ;45(2):120-159.
- Feller DR, Kamanna VS, Newman HA, Romstedt KJ, Witiak DT, Bettoni G, Bryant SH, Conte-Camerino D, Loiodice F, Tortorella V. Dissociation of hypolipidemic and antiplatelet actions from adverse myotonic effects of clofibrac acid related enantiomers. *J. Med. Chem.* 1987 Aoû ;30(8):1265-1267.
- Fisher EA, Ginsberg HN. Complexity in the secretory pathway: the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J. Biol. Chem.* 2002 Mai 17;277(20):17377-17380.
- Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997 Avr 29;94(9):4312-4317.
- Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell.* 1995 Déc 1;83(5):803-812.
- Frenkel B, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J. The effect of beta,beta'-tetramethylhexadecanedioic acid (MEDICA 16) on plasma very-low-density lipoprotein metabolism in rats: role of apolipoprotein C-III. *Biochem. J.* 1994 Mar 1;298 (Pt 2)409-414.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1987 Nov 12;317(20):1237-1245.
- Frohnert BI, Hui TY, Bernlohr DA. Identification of a functional peroxisome proliferator-responsive element in the murine fatty acid transport protein gene. *J. Biol. Chem.* 1999 Fév 12;274(7):3970-3977.
- Gauthier A, Vassiliou G, Benoist F, McPherson R. Adipocyte low density lipoprotein receptor-related protein gene expression and function is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Biol. Chem.* 2003 Avr 4;278(14):11945-11953.
- Gavrilova O, Haluzik M, Matsusue K, Cutson JJ, Johnson L, Dietz KR, Nicol CJ, Vinson C, Gonzalez FJ, Reitman ML. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. *J. Biol. Chem.* 2003 Sep 5;278(36):34268-34276.
- Gearing KL, Crickmore A, Gustafsson JA. Structure of the mouse peroxisome proliferator activated receptor alpha gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994 Fév 28;199(1):255-263.
- Gervois P, Chopin-Delannoy S, Fadel A, Dubois G, Kosykh V, Fruchart JC, Najib J, Laudet V, Staels B. Fibrates increase human REV-ERBalpha expression in liver via a novel peroxisome proliferator-activated receptor response element. *Mol. Endocrinol.* 1999 Mar ;13(3):400-409.
- Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A, Theocharis S. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in the control of bone metabolism. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007 Jun ;21(3):231-244
- Gilde AJ, Van Bilsen M. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS): regulators of gene expression in heart and skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 2003 Aoû ;178(4):425-434.
- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT, Jacober SJ. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005 Jul ;28(7):1547-1554.
- Goldberg RB. Impact of thiazolidenediones on serum lipoprotein levels. *Curr Atheroscler Rep.* 2006 Sep ;8(5):397-404.
- Göttlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids activate a chimera of the clofibrac acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992 Mai 15;89(10):4653-4657.
- Goya K, Sumitani S, Xu X, Kitamura T, Yamamoto H, Kurebayashi S, Saito H, Kouhara H, Kasayama S, Kawase I. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004 Avr ;24(4):658-663.
- Gronemeyer H, Gustafsson J, Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov.* 2004 Nov ;3(11):950-964.
- Grossman SR, Deato ME, Brignone C, Chan HM, Kung AL, Tagami H, Nakatani Y, Livingston DM. Polyubiquitination of p53 by a ubiquitin ligase activity of p300. *Science.* 2003 Avr 11;300(5617):342-344.

- Guillou H, Martin P, Jan S, D'Andrea S, Roulet A, Catheline D, Rioux V, Pineau T, Legrand P. Comparative effect of fenofibrate on hepatic desaturases in wild-type and peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *Lipids*. 2002 Oct ;37(10):981-989.
- Gulick T, Cresci S, Caira T, Moore DD, Kelly DP. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994 Nov 8;91(23):11012-11016.
- Habib NS, Ismail KA, el-Tombary AA, Abdel Aziem T. Antilipidemic agents, Part. IV: Synthesis and antilipidemic testing of some heterocyclic derivatives of hexadecyl and cyclohexyl hemisuccinate esters. *Pharmazie*. 2000 Jul ;55(7):495-499.
- Haluzik MM, Lacinova Z, Dolinkova M, Haluzikova D, Housa D, Horinek A, Vernerova Z, Kumstyrova T, Haluzik M. Improvement of insulin sensitivity after peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist treatment is accompanied by paradoxical increase of circulating resistin levels. *Endocrinology*. 2006 Sep ;147(9):4517-4524.
- Harano Y, Yasui K, Toyama T, Nakajima T, Mitsuyoshi H, Mimani M, Hirasawa T, Itoh Y, Okanoue T. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, reduces hepatic steatosis and lipid peroxidation in fatty liver Shionogi mice with hereditary fatty liver. *Liver Int.* 2006 Jun ;26(5):613-620.
- Hashimoto T, Cook WS, Qi C, Yeldandi AV, Reddy JK, Rao MS. Defect in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. *J. Biol. Chem.* 2000 Sep 15;275(37):28918-28928.
- Hashimoto T, Fujita T, Usuda N, Cook W, Qi C, Peters JM, Gonzalez FJ, Yeldandi AV, Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal and mitochondrial fatty acid beta-oxidation in mice nullizygous for both peroxisome proliferator-activated receptor alpha and peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. Genotype correlation with fatty liver phenotype. *J. Biol. Chem.* 1999 Jul 2;274(27):19228-19236.
- Hauser S, Adelmant G, Sarraf P, Wright HM, Mueller E, Spiegelman BM. Degradation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma is linked to ligand-dependent activation. *J. Biol. Chem.* 2000 Jun 16;275(24):18527-18533.
- He W, Barak Y, Hevener A, Olson P, Liao D, Le J, Nelson M, Ong E, Olefsky JM, Evans RM. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003 Dec 23;100(26):15712-15717.
- Heaney AP. Novel pituitary ligands: peroxisome proliferator activating receptor-gamma. *Pituitary*. 2003 ;6(3):153-159.
- Hegele RA, Cao H, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ, Anderson CM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Mai ;85(5):2014-2019.
- Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J. Biol. Chem.* 1995 Jun 2;270(22):13470-13475.
- Hevener AL, He W, Barak Y, Le J, Bandyopadhyay G, Olson P, Wilkes J, Evans RM, Olefsky J. Muscle-specific Pparg deletion causes insulin resistance. *Nat. Med.* 2003 Dec ;9(12):1491-1497.
- Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Oguma Y, Takei I, Saruta T. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metab. Clin. Exp.* 2002 Mar ;51(3):314-317.
- Hirotani M, Tsukamoto T, Bourdeaux J, Sadano H, Osumi T. Stabilization of peroxisome proliferator-activated receptor alpha by the ligand. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001 Oct 19;288(1):106-110.
- Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle: effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1967;242:2278 –2782.
- Holst D, Luquet S, Nogueira V, Kristiansen K, Leverve X, Grimaldi PA. Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor [1] in fatty acid catabolism in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 2003;1633:43–50.
- Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004 Mai ;113(5):882-888.
- Hörlein AJ, Näär AM, Heinzel T, Torchia J, Gloss B, Kurokawa R, Ryan A, Kamei Y, Söderström M, Glass CK. Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature*. 1995 Oct 5;377(6548):397-404.
- Hostetler HA, Kier AB, Schroeder F. Very-long-chain and branched-chain fatty acyl-CoAs are high affinity ligands for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha). *Biochemistry*. 2006 Jun 20;45(24):7669-7681.
- Hostetler HA, Petrescu AD, Kier AB, Schroeder F. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha interacts with high affinity and is conformationally responsive to endogenous ligands. *J. Biol. Chem.* 2005 Mai 13;280(19):18667-18682.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87-91.
- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994 Nov ;43(11):1271-1278.
- Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am. J. Cardiol.* 1999 Jul 8;84(1A):21J-24J.
- Hwang BY, Lee J, Nam JB, Kim HS, Hong YS, Lee JJ. Two new furanoditerpenes from *Saururus chinensis* and their effects on the activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Nat. Prod.* 2002 Avr ;65(4):616-617.

- Idrees GA, Aly OM, Abu-Rahma GEAA, Radwan MF. Design, synthesis and hypolipidemic activity of novel 2-(naphthalen-2-yloxy)propionic acid derivatives as desmethyl fibrates analogs. *Eur J Med Chem.* 2009 Oct ;44(10):3973-3980.
- Ijpenberg A, Jeannin E, Wahli W, Desvergne B. Polarity and specific sequence requirements of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)/retinoid X receptor heterodimer binding to DNA. A functional analysis of the malic enzyme gene PPAR response element. *J. Biol. Chem.* 1997 Aoû 8;272(32):20108-20117.
- Imai T, Takakuwa R, Marchand S, Dentz E, Bornert J, Messaddeq N, Wendling O, Mark M, Desvergne B, Wahli W, Chambon P, Metzger D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004 Mar 30;101(13):4543-4547.
- Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature.* 1990 Oct 18;347(6294):645-650.
- Johnson EF, Palmer CN, Griffin KJ, Hsu MH. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor in cytochrome P450 4A gene regulation. *FASEB J.* 1996 Sep ;10(11):1241-1248.
- Jones JR, Barrick C, Kim K, Lindner J, Blondeau B, Fujimoto Y, Shiota M, Kesterson RA, Kahn BB, Magnuson MA. Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005 Avr 26;102(17):6207-6212.
- Kageyama H, Hirano T, Okada K, Ebara T, Kageyama A, Murakami T, Shioda S, Adachi M. Lipoprotein lipase mRNA in white adipose tissue but not in skeletal muscle is increased by pioglitazone through PPAR-gamma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003 Mai 23;305(1):22-27.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006 Déc 7;355(23):2427-2443.
- Kallen CB, Lazar MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996 Jun 11;93(12):5793-5796.
- Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J. Biol. Chem.* 2000 Sep 15;275(37):28488-28493.
- Kersten S, Seydoux J, Peters JM, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting. *J. Clin. Invest.* 1999 Jun ;103(11):1489-1498.
- Kesäniemi YA, Grundy SM. Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *JAMA.* 1984 Mai 4;251(17):2241-6.
- Khorasanizadeh S, Rastinejad F. Nuclear-receptor interactions on DNA-response elements. *Trends Biochem Sci.* 2001 Jun ;26(6):384-90.
- Kim JB, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism. *Genes Dev.* 1996 Mai 1;10(9):1096-1107.
- Kliwer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994 Jul 19;91(15):7355-7359.
- Kliwer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog. Horm. Res.* 2001 ;56239-263.
- Knight BL, Hebbachi A, Hauton D, Brown A, Wiggins D, Patel DD, Gibbons GF. A role for PPARalpha in the control of SREBP activity and lipid synthesis in the liver. *Biochem. J.* 2005 Jul 15;389(Pt 2):413-421.
- Knight BL, Patel DD, Humphreys SM, Wiggins D, Gibbons GF. Inhibition of cholesterol absorption associated with a PPAR alpha-dependent increase in ABC binding cassette transporter A1 in mice. *J. Lipid Res.* 2003 Nov ;44(11):2049-2058.
- Kobayashi J, Nagashima I, Hikita M, Bujo H, Takahashi K, Otabe M, Morisaki N, Saito Y. Effect of troglitazone on plasma lipid metabolism and lipoprotein lipase. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Avr ;47(4):433-439.
- Koeffler HP. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cancers. *Clin. Cancer Res.* 2003 Jan ;9(1):1-9.
- Kroetz DL, Yook P, Costet P, Bianchi P, Pineau T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha controls the hepatic CYP4A induction adaptive response to starvation and diabetes. *J. Biol. Chem.* 1998 Nov 20;273(47):31581-31589.
- Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, Mae T, Kishida H, Nishiyama T, Tsukagawa M, Konishi E, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, Kitahara M. Phenolics with PPAR-gamma ligand-binding activity obtained from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* roots) and ameliorative effects of glycyrrin on genetically diabetic KK-A(y) mice. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003 Déc 15;13(24):4267-4272.
- Lai E, Wenning LA, Crumley TM, De Lepeleire I, Liu F, de Hoon JN, Van Hecken A, Depré M, Hilliard D, Greenberg H, O'Neill G, Metters K, Gottesdiener KG, Wagner JA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a prostaglandin D2 receptor antagonist. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008 Jun ;83(6):840-847.
- Landreth G, Jiang Q, Mandrekar S, Heneka M. PPARgamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2008 Jul ;5(3):481-489.
- Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology.* 1992 Jan ;130(1):43-52.
- Laplante M, Festuccia WT, Soucy G, Gélinas Y, Lalonde J, Berger JP, Deshaies Y. Mechanisms of the depot specificity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma action on adipose tissue metabolism. *Diabetes.* 2006 Oct ;55(10):2771-2778.

- Laplante M, Sell H, MacNaul KL, Richard D, Berger JP, Deshaies Y. PPAR-gamma activation mediates adipose depot-specific effects on gene expression and lipoprotein lipase activity: mechanisms for modulation of postprandial lipemia and differential adipose accretion. *Diabetes*. 2003 Fév ;52(2):291-299.
- Le May C, Pineau T, Bigot K, Kohl C, Girard J, Pégrier JP. Reduced hepatic fatty acid oxidation in fasting PPARalpha null mice is due to impaired mitochondrial hydroxymethylglutaryl-CoA synthase gene expression. *FEBS Lett*. 2000 Jun 23;475(3):163-166.
- Lee GY, Kim NH, Zhao Z, Cha BS, Kim YS. Peroxisomal-proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the rat hepatic malonyl-CoA decarboxylase gene: a key regulation of malonyl-CoA level. *Biochem. J*. 2004 Mar 15;378(Pt 3):983-990.
- Lefebvre AM, Chen I, Desreumaux P, Najib J, Fruchart JC, Geboes K, Briggs M, Heyman R, Auwerx J. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. *Nat. Med*. 1998 Sep ;4(9):1053-1057.
- Lefebvre AM, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, Briggs MR, Paterniti JR, Fruchart JC, Fievet C, Auwerx J, Staels B. Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997 Sep ;17(9):1756-1764.
- Lefebvre AM, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, Briggs MR, Paterniti JR, Fruchart JC, Fievet C, Auwerx J, Staels B. Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997 Sep ;17(9):1756-1764.
- Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem*. 1997 Fév 7;272(6):3406-3410.
- Leibowitz MD, Fiévet C, Hennuyer N, Peinado-Onsurbe J, Duez H, Bergera J, Cullinan CA, Sparrow CP, Baffic J, Berger GD, Santini C, Marquis RW, Tolman RL, Smith RG, Moller DE, Auwerx J. Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice. *FEBS Lett*. 2000 Mai 19;473(3):333-336.
- Leibowitz SB, Kantoff PW. Differentiating agents and the treatment of prostate cancer: Vitamin D3 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands. *Semin. Oncol*. 2003 Oct ;30(5):698-708.
- Lemberger T, Braissant O, Juge-Aubry C, Keller H, Saladin R, Staels B, Auwerx J, Burger AG, Meier CA, Wahli W. PPAR tissue distribution and interactions with other hormone-signaling pathways. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1996 Déc 27;804:231-251.
- Lemieux I, Salomon H, Després J. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12-week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients. *Ann. Med*. 2003 ;35(6):442-448.
- Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999 Jun 22;96(13):7473-7478.
- Lestavel S, Chinetti G, Bocher V, Fruchart J, Clavey V, Staels B. PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) et paroi vasculaire. *MS*. 2001 ;17(5):637-642.
- Liang YC, Tsai SH, Tsai DC, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by flavonoids in mouse macrophages. *FEBS Lett*. 2001 Mai 4;496(1):12-18.
- Lim H, Gupta RA, Ma WG, Paria BC, Moller DE, Morrow JD, DuBois RN, Trzaskos JM, Dey SK. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARdelta. *Genes Dev*. 1999 Jun 15;13(12):1561-1574.
- Lin Q, Ruuska SE, Shaw NS, Dong D, Noy N. Ligand selectivity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochemistry*. 1999 Jan 5;38(1):185-190.
- Lindén D, Alsterholm M, Wennbo H, Oscarsson J. PPARalpha deficiency increases secretion and serum levels of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Lipid Res*. 2001 Nov ;42(11):1831-40.
- Lopez D, Irby RB, McLean MP. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha induces rat sterol carrier protein x promoter activity through two peroxisome proliferator-response elements. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2003 Jul 31;205(1-2):169-184.
- Lüdtke A, Buettner J, Wu W, Muchir A, Schroeter A, Zinn-Justin S, Spuler S, Schmidt HH, Worman HJ. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma C190S mutation causes partial lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007 Jun ;92(6):2248-2255.
- Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, Fredenrich A, Melki J, Rassoulzadegan M, Grimaldi PA. Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability. *FASEB J*. 2003 Déc ;17(15):2299-2301.
- Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001 Sep ;50(9):2094-2099.
- Magnusson B, Asp L, Boström P, Ruiz M, Stillemark-Billton P, Lindén D, Borén J, Olofsson S. Adipocyte differentiation-related protein promotes fatty acid storage in cytosolic triglycerides and inhibits secretion of very low-density lipoproteins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2006 Jul ;26(7):1566-1571.
- Mandard S, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *Cell. Mol. Life Sci*. 2004a Fév ;61(4):393-416.

- Mandard S, Zandbergen F, Tan NS, Escher P, Patsouris D, Koenig W, Kleemann R, Bakker A, Veenman F, Wahli W, Müller M, Kersten S. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PPAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J. Biol. Chem.* 2004b Apr 13;279(33):34411-34420.
- Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Müller M, Kersten S. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J. Biol. Chem.* 2006 Jan 13;281(2):934-944.
- Mangelsdorf DJ, Borgmeyer U, Heyman RA, Zhou JY, Ong ES, Oro AE, Kakizuka A, Evans RM. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid. *Genes Dev.* 1992 Mar ;6(3):329-344.
- Mano H, Kimura C, Fujisawa Y, Kameda T, Watanabe-Mano M, Kaneko H, Kaneda T, Hakeda Y, Kumegawa M. Cloning and function of rabbit peroxisome proliferator-activated receptor delta/beta in mature osteoclasts. *J. Biol. Chem.* 2000 Mar 17;275(11):8126-8132.
- Mansén A, Guardiola-Diaz H, Rafter J, Branting C, Gustafsson JA. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in the mouse colonic mucosa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Mai 24;222(3):844-851.
- Mardones P, Pilon A, Bouly M, Duran D, Nishimoto T, Arai H, Kozarsky KF, Altayo M, Miquel JF, Luc G, Clavey V, Staels B, Rigotti A. Fibrates down-regulate hepatic scavenger receptor class B type I protein expression in mice. *J. Biol. Chem.* 2003 Mar 7;278(10):7884-7890.
- Martin G, Poirier H, Hennuyer N, Crombie D, Fruchart JC, Heyman RA, Besnard P, Auwerx J. Induction of the fatty acid transport protein 1 and acyl-CoA synthase genes by dimer-selective rexinoids suggests that the peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimer is their molecular target. *J. Biol. Chem.* 2000 Avr 28;275(17):12612-12618.
- Martin G, Schoonjans K, Lefebvre AM, Staels B, Auwerx J. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPARalpha and PPARgamma activators. *J. Biol. Chem.* 1997 Nov 7;272(45):28210-28217.
- Martin PGP, Guillou H, Lasserre F, Déjean S, Lan A, Pascussi J, Sancristobal M, Legrand P, Besse P, Pineau T. Novel aspects of PPARalpha-mediated regulation of lipid and xenobiotic metabolism revealed through a nutrigenomic study. *Hepatology.* 2007 Mar ;45(3):767-777.
- Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1998b Nov 30;83(11):1097-1103.
- Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma(PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am. J. Pathol.* 1998a Jul ;153(1):17-23.
- Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation.* 1999 Jun 22;99(24):3125-3131.
- Mascaró C, Acosta E, Ortiz JA, Marrero PF, Hegardt FG, Haro D. Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *J. Biol. Chem.* 1998 Avr 10;273(15):8560-8563.
- Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim S, Gavrilova O, Ward JM, Brewer B, Reitman ML, Gonzalez FJ. Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J. Clin. Invest.* 2003 Mar ;111(5):737-747.
- Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Yoshikawa T, Hasty AH, Tamura Y, Osuga J, Okazaki H, Iizuka Y, Takahashi A, Sone H, Gotoda T, Ishibashi S, Yamada N. Dual regulation of mouse Delta(5)- and Delta(6)-desaturase gene expression by SREBP-1 and PPARalpha. *J. Lipid Res.* 2002 Jan ;43(1):107-114.
- Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, Curtis RK, Jimenez-Linan M, Blount M, Yeo GSH, Lopez M, Seppänen-Laakso T, Ashcroft FM, Oresic M, Vidal-Puig A. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet.* 2007 Avr 27;3(4):e64.
- Miles PD, Romeo OM, Higo K, Cohen A, Razaat K, Olefsky JM. TNF-alpha-induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes.* 1997 Nov ;46(11):1678-1683.
- Miller CW, Ntambi JM. Peroxisome proliferators induce mouse liver stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996 Sep 3;93(18):9443-9448.
- Minnich A, Tian N, Byan L, Bilder G. A potent PPARalpha agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001 Fév ;280(2):E270-279.
- Miyata KS, McCaw SE, Marcus SL, Rachubinski RA, Capone JP. The peroxisome proliferator-activated receptor interacts with the retinoid X receptor in vivo. *Gene.* 1994 Oct 21;148(2):327-330.
- Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, Milstone DS, Mortensen RM, Spiegelman BM, Freeman MW. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat. Med.* 2001 Jan ;7(1):41-47.
- Moreno S, Farioli-Vecchioli S, Cerù MP. Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience.* 2004 ;123(1):131-145.
- Motojima K, Passilly P, Peters JM, Gonzalez FJ, Latruffe N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J. Biol. Chem.* 1998 Jul 3;273(27):16710-16714.

- Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1997 Apr 18;272(16):10585-10593.
- Mukherjee R, Davies PJ, Crombie DL, Bischoff ED, Cesario RM, Jow L, Hamann LG, Boehm MF, Mondon CE, Nadzan AM, Paterniti JR, Heyman RA. Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid X receptor agonists. *Nature.* 1997a Mar 27;386(6623):407-410.
- Mukherjee R, Hoener PA, Jow L, Bilakovics J, Klausung K, Mais DE, Faulkner A, Croston GE, Paterniti JR. A selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) modulator blocks adipocyte differentiation but stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Endocrinol.* 2000 Sep ;14(9):1425-1433.
- Mukherjee R, Jow L, Croston GE, Paterniti JR. Identification, characterization, and tissue distribution of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms PPARgamma2 versus PPARgamma1 and activation with retinoid X receptor agonists and antagonists. *J. Biol. Chem.* 1997b Mar 21;272(12):8071-8076.
- Muoio, P.S. MacLean, D.B. Lang, S. Li, J.A. Houmand, J.M. Way, D.A. Winegar, J.C. Corton, G.L. Dohm, W.E. Kraus, Fatty acid homeostasis and induction of lipid regulatory genes in skeletal muscles of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) a knockout mice. Evidence for compensatory regulation by PPARa. *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 26089– 26097.
- Nagasawa T, Inada Y, Nakano S, Tamura T, Takahashi T, Maruyama K, Yamazaki Y, Kuroda J, Shibata N. Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPARdelta agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet. *Eur. J. Pharmacol.* 2006 Apr 24;536(1-2):182-191.
- Nagashima K, Lopez C, Donovan D, Ngai C, Fontanez N, Bensadoun A, Fruchart-Najib J, Holleran S, Cohn JS, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Effects of the PPARgamma agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 2005 May ;115(5):1323-1332.
- Nagy L, Schwabe JWR. Mechanism of the nuclear receptor molecular switch. *Trends Biochem Sci.* 2004 Jun ;29(6):317-24.
- Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell.* 1998 Apr 17;93(2):229-240.
- Nakatani T, Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Miura S, Ezaki O. Mechanism for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2002 Mar 15;277(11):9562-9569.
- Norris AW, Chen L, Fisher SJ, Szanto I, Ristow M, Jozsi AC, Hirshman MF, Rosen ED, Goodyear LJ, Gonzalez FJ, Spiegelman BM, Kahn CR. Muscle-specific PPARgamma-deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones. *J. Clin. Invest.* 2003 Apr ;112(4):608-618.
- Oberfield JL, Collins JL, Holmes CP, Goreham DM, Cooper JP, Cobb JE, Lenhard JM, Hull-Ryde EA, Mohr CP, Blanchard SG, Parks DJ, Moore LB, Lehmann JM, Plunket K, Miller AB, Milburn MV, Kliewer SA, Willson TM. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits adipocyte differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999 May 25;96(11):6102-6106.
- Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazaki Y, Kadowaki T. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J. Clin. Invest.* 1998 Mar 15;101(6):1354-1361.
- Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, Bodkin NL, Lewis MC, Winegar DA, Sznajdman ML, Lambert MH, Xu HE, Sternbach DD, Kliewer SA, Hansen BC, Willson TM. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001 Apr 24;98(9):5306-5311.
- Ortiz JA, Mallolas J, Nicot C, Bofarull J, Rodríguez JC, Hegardt FG, Haro D, Marrero PF. Isolation of pig mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene promoter: characterization of a peroxisome proliferator-responsive element. *Biochem. J.* 1999 Jan 15;337 (Pt 2)329-335.
- Palmer CN, Hsu MH, Griffin KJ, Raucy JL, Johnson EF. Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver. *Mol. Pharmacol.* 1998 Jan ;53(1):14-22.
- Park SJ, Lee YC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a novel therapeutic target in asthma. *J. Asthma.* 2008 Fév ;45(1):1-8.
- Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation.* 2000 Jan 25;101(3):235-238.
- Peters JM, Hennuyer N, Staels B, Fruchart JC, Fievet C, Gonzalez FJ, Auwerx J. Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 1997 Oct 24;272(43):27307-27312.
- Peters JM, Lee SS, Li W, Ward JM, Gavrilova O, Everett C, Reitman ML, Hudson LD, Gonzalez FJ. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta). *Mol. Cell. Biol.* 2000 Jul ;20(14):5119-5128.
- Prieur X, Coste H, Rodriguez JC. The human apolipoprotein AV gene is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and contains a novel farnesoid X-activated receptor response element. *J. Biol. Chem.* 2003 Jul 11;278(28):25468-25480.
- Qu S, Su D, Altomonte J, Kamagate A, He J, Perdomo G, Tse T, Jiang Y, Dong HH. PPAR{alpha} mediates the hypolipidemic action of fibrates by antagonizing FoxO1. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007 Fév ;292(2):E421-434.
- Ranganathan S, Kern PA. Thiazolidinediones inhibit lipoprotein lipase activity in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1998 Oct 2;273(40):26117-26122.

- Raspé E, Duez H, Mansén A, Fontaine C, Fiévet C, Fruchart J, Vennström B, Staels B. Identification of Rev-erbalpha as a physiological repressor of apoC-III gene transcription. *J. Lipid Res.* 2002 Déc ;43(12):2172-2179.
- Ribon V, Johnson JH, Camp HS, Saltiel AR. Thiazolidinediones and insulin resistance: peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation stimulates expression of the CAP gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998 Déc 8;95(25):14751-14756.
- Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, Witztum JL, Auwerx J, Palinski W, Glass CK. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998a Jun 23;95(13):7614-7619.
- Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature.* 1998b Jan 1;391(6662):79-82.
- Rieusset J, Touri F, Michalik L, Escher P, Desvergne B, Nieser E, Wahli W. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol. Endocrinol.* 2002 Nov ;16(11):2628-2644.
- Rodríguez JC, Gil-Gómez G, Hegardt FG, Haro D. Peroxisome proliferator-activated receptor mediates induction of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by fatty acids. *J. Biol. Chem.* 1994 Jul 22;269(29):18767-18772.
- Ron D, Brasier AR, McGehee RE, Habener JF. Tumor necrosis factor-induced reversal of adipocytic phenotype of 3T3-L1 cells is preceded by a loss of nuclear CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP). *J. Clin. Invest.* 1992 Jan ;89(1):223-233
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schechtman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999 Aoû 5;341(6):410-418.
- Saez E, Tontonoz P, Nelson MC, Alvarez JG, Ming UT, Baird SM, Thomazy VA, Evans RM. Activators of the nuclear receptor PPARgamma enhance colon polyp formation. *Nat. Med.* 1998 Sep ;4(9):1058-1061.
- Saluja I, Granneman JG, Skoff RP. PPAR delta agonists stimulate oligodendrocyte differentiation in tissue culture. *Glia.* 2001 Mar 1;33(3):191-204.
- Santos RD, Ventura LI, Spósito AC, Schreiber R, Ramires JA, Maranhão RC. The effects of gemfibrozil upon the metabolism of chylomicron-like emulsions in patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Cardiovasc. Res.* 2001 Fév 1;49(2):456-465.
- Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, Hashimoto N, Togo M, Hara M, Maekawa H, Isoo N, Kimura S, Watanabe T. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPARgamma on vascular endothelial function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999 Jan 27;254(3):757-763.
- Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, Williams RL, Umpleby AM, Thomas EL, Bell JD, Dixon AK, Dunne F, Boiani R, Cinti S, Vidal-Puig A, Karpe F, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes.* 2003 Avr ;52(4):910-917.
- Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, Staels B, Auwerx J. PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J.* 1996 Oct 1;15(19):5336-5348.
- Schultze AE, Alborn WE, Newton RK, Konrad RJ. Administration of a PPARalpha agonist increases serum apolipoprotein A-V levels and the apolipoprotein A-V/apolipoprotein C-III ratio. *J. Lipid Res.* 2005 Aoû ;46(8):1591-1595.
- Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N, Shimano H. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology.* 2003 Déc ;38(6):1529-1539.
- Sena VLM, Srivastava RM, Silva RO, Lima VLM. Synthesis and hypolipidemic activity of N-substituted phthalimides. Part V. *Farmaco.* 2003 Déc ;58(12):1283-1288.
- Shibasaki M, Takahashi K, Ito T, Bujo H, Saito Y. A PPAR agonist improves TNF-alpha-induced insulin resistance of adipose tissue in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003 Sep 19;309(2):419-424.
- Shibata T, Matsui K, Nagao K, Shinkai H, Yonemori F, Wakitani K. Pharmacological profiles of a novel oral antidiabetic agent, JTT-501, an isoxazolidinedione derivative. *Eur. J. Pharmacol.* 1999 Jan 8;364(2-3):211-219.
- Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature.* 1999 Sep 2;401(6748):73-76.
- Shirai K, Itoh Y, Sasaki H, Totsuka M, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y. The effect of insulin sensitizer, troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999 Oct ;46(1):35-41.
- Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes.* 2002 Jun ;51(6):1737-1744.
- Simo IE, Yakichuk JA, Ooi TC. Effect of gemfibrozil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia syndrome. *Atherosclerosis.* 1993 Avr ;100(1):55-64.

- Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, Lorimer AR, Bonnefous F, Bogaievsky Y, Packard CJ, Shepherd J. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1990 Déc ;85(2-3):193-202.
- Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 2007 Aoû 15;298(7):786-798.
- Spósito AC, Maranhão RC, Vinagre CG, Santos RD, Ramires JA. Effects of etofibrate upon the metabolism of chylomicron-like emulsions in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001 Fév 1;154(2):455-461.
- Sprecher DL, Massien C, Pearce G, Billin AN, Perlstein I, Willson TM, Hassall DG, Ancellin N, Patterson SD, Lobe DC, Johnson TG. Triglyceride:high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor delta agonist. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2007 Fév ;27(2):359-365.
- Sprecher DL. Lipids, lipoproteins, and peroxisome proliferator activated receptor-delta. *Am. J. Cardiol*. 2007 Déc 3;100(11 A):n20-24.
- Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature*. 1998 Jun 25;393(6687):790-793.
- Staels B, van Tol A, Andreu T, Auwerx J. Fibrates influence the expression of genes involved in lipoprotein metabolism in a tissue-selective manner in the rat. *Arterioscler. Thromb*. 1992a Mar ;12(3):286-294.
- Staels B, van Tol A, Skretting G, Auwerx J. Lecithin:cholesterol acyltransferase gene expression is regulated in a tissue-selective manner by fibrates. *J. Lipid Res*. 1992b Mai ;33(5):727-735.
- Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, Saladin R, Fruchart JC, Dallongeville J, Auwerx J. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J. Clin. Invest*. 1995 Fév ;95(2):705-712.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):307-312.
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab*. 2002 Fév ;13(1):18-23.
- Stienstra R, Mandard S, Patsouris D, Maass C, Kersten S, Müller M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against obesity-induced hepatic inflammation. *Endocrinology*. 2007 Jun ;148(6):2753-2763.
- Sunayama S, Watanabe Y, Ohmura H, Sawano M, Shimada K, Mokuno H, Daida H, Yamaguchi H. Effects of troglitazone on atherogenic lipoprotein phenotype in coronary patients with insulin resistance. *Atherosclerosis*. 1999 Sep ;146(1):187-193.
- Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, Ferretti G, Bachetti T, Marziani M, De Minicis S, Nobili L, Salzano R, Omenetti A, Pacetti D, Sigmund S, Benedetti A, Casini A. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am. J. Pathol*. 2006 Sep ;169(3):846-860.
- Tailleux A, Torpier G, Mezdour H, Fruchart J, Staels B, Fiévet C. Murine models to investigate pharmacological compounds acting as ligands of PPARs in dyslipidemia and atherosclerosis. *Trends Pharmacol. Sci*. 2003 Oct ;24(10):530-534.
- Takada I, Yu RT, Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Kliewer SA, Evans RM, Umesono K. Alteration of a single amino acid in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR alpha) generates a PPAR delta phenotype. *Mol. Endocrinol*. 2000 Mai ;14(5):733-740.
- Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, Funakoshi Y, Iino N, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1834-1839.
- Tan GD, Fielding BA, Currie JM, Humphreys SM, Désage M, Frayn KN, Laville M, Vidal H, Karpe F. The effects of rosiglitazone on fatty acid and triglyceride metabolism in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005 Jan ;48(1):83-95.
- Tan NS, Michalik L, Noy N, Yasmin R, Pacot C, Heim M, Flühmann B, Desvergne B, Wahli W. Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes Dev*. 2001 Déc 15;15(24):3263-3277.
- Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S, Asaba H, Hamura H, Ikeda Y, Watanabe M, Magoori K, Ioka RX, Tachibana K, Watanabe Y, Uchiyama Y, Sumi K, Iguchi H, Ito S, Doi T, Hamakubo T, Naito M, Auwerx J, Yanagisawa M, Kodama T, Sakai J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2003 Déc 23;100(26):15924-15929.
- Tang C, Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Regulation of human delta-6 desaturase gene transcription: identification of a functional direct repeat-1 element. *J. Lipid Res*. 2003 Avr ;44(4):686-695.
- Tiikkainen M, Häkkinen A, Korshennikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 Aoû ;53(8):2169-2176.
- Tikkanen HO, Hamalainen E, Harkonen M. Significance of skeletal muscle properties on fitness, long-term physical training and serum lipids. *Atherosclerosis* 1999;142:367-378.
- Tontonoz P, Hu E, Devine J, Beale EG, Spiegelman BM. PPAR gamma 2 regulates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Mol. Cell. Biol*. 1995 Jan ;15(1):351-357.

- Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev.* 1994b Mai 15;8(10):1224-1234.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell.* 1994a Déc 30;79(7):1147-1156.
- Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell.* 1998 Avr 17;93(2):241-252.
- Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zeman L, Weng S, Feng C, Zhang F, Leone TC, Coleman T, Kelly DP, Semenkovich CF. PPARalpha deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. *J Clin Invest.* 2001 Avr ;107(8):1025-34.
- Tordjman K, Standley KN, Bernal-Mizrachi C, Leone TC, Coleman T, Kelly DP, Semenkovich CF. PPARalpha suppresses insulin secretion and induces UCP2 in insulinoma cells. *J. Lipid Res.* 2002 Jun ;43(6):936-943.
- Torti FM, Dieckmann B, Beutler B, Cerami A, Ringold GM. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an in vitro model of cachexia. *Science.* 1985 Aoû 30;229(4716):867-869.
- Tsujie M, Nakamori S, Okami J, Hayashi N, Hiraoka N, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M. Thiazolidinediones inhibit growth of gastrointestinal, biliary, and pancreatic adenocarcinoma cells through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor alpha pathway. *Exp. Cell Res.* 2003 Sep 10;289(1):143-151.
- Tu N, Chen H, Winnikes U, Reinert I, Pirke KM, Lentens KU. Functional characterization of the 5'-flanking and the promoter region of the human UCP3 (hUCP3) gene. *Life Sci.* 2000 Sep 22;67(18):2267-2279.
- Uchida Y, Izai K, Orii T, Hashimoto T. Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. *J. Biol. Chem.* 1992 Jan 15;267(2):1034-1041.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997 Oct 9;389(6651):610-614.
- Van der Hoogt CC, de Haan W, Westerterp M, Hoekstra M, Dallinga-Thie GM, Romijn JA, Princen HMG, Jukema JW, Havekes LM, Rensen PCN. Fenofibrate increases HDL-cholesterol by reducing cholesteryl ester transfer protein expression. *J. Lipid Res.* 2007 Aoû ;48(8):1763-1771.
- Van der Veen JN, Kruit JK, Havinga R, Baller JFW, Chimini G, Lestavel S, Staels B, Groot PHE, Groen AK, Kuipers F. Reduced cholesterol absorption upon PPARdelta activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. *J. Lipid Res.* 2005 Mar ;46(3):526-534.
- Van Wijk JPH, de Koning EJP, Castro Cabezas M, Rabelink TJ. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Avr ;28(4):844-849.
- Varanasi U, Chu R, Huang Q, Castellon R, Yeldandi AV, Reddy JK. Identification of a peroxisome proliferator-responsive element upstream of the human peroxisomal fatty acyl coenzyme A oxidase gene. *J. Biol. Chem.* 1996 Jan 26;271(4):2147-2155.
- Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, Pasparakis M, Kollias G, Moller DE. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes.* 1997 Sep ;46(9):1526-1531.
- Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Liñan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, Flier JS. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J. Clin. Invest.* 1997 Mai 15;99(10):2416-2422.
- Vu-Dac N, Chopin-Delannoy S, Gervois P, Bonnelye E, Martin G, Fruchart JC, Laudet V, Staels B. The nuclear receptors peroxisome proliferator-activated receptor alpha and Rev-erbalph mediate the species-specific regulation of apolipoprotein A-I expression by fibrates. *J. Biol. Chem.* 1998 Oct 2;273(40):25713-25720.
- Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, Nowak M, Bauge E, Dehondt H, Staels B, Pennacchio LA, Rubin EM, Fruchart-Najib J, Fruchart J. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators. *J. Biol. Chem.* 2003 Mai 16;278(20):17982-17985.
- Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, Auwerx J. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J. Clin. Invest.* 1995 Aoû ;96(2):741-750.
- Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B. Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J. Biol. Chem.* 1994 Déc 9;269(49):31012-31018.
- Wahli W, Braissant O, Desvergne B. Peroxisome proliferator activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more... *Chem. Biol.* 1995 Mai ;2(5):261-266.
- Wakino S, Kintscher U, Kim S, Yin F, Hsueh WA, Law RE. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G1--> S transition in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 2000 Jul 21;275(29):22435-22441.
- Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004a Jun 29;101(26):9774-9779.

- Wang Y, Porter WW, Suh N, Honda T, Gribble GW, Leesnitzer LM, Plunket KD, Mangelsdorf DJ, Blanchard SG, Willson TM, Sporn MB. A synthetic triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic acid (CDDO), is a ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol. Endocrinol.* 2000 Oct ;14(10):1550-1556.
- Wang Y-X, Lee CH, Trep S, Yu RT, Ham J, Kang H, Evans RM. Peroxisome-proliferator-activated receptor α activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003;113:159–170.
- Wang Y-X, Zhang C-L, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, Bayusga- Ocampo CR, Ham J, Kang H, Evans RM. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR α . *PLoS Biol* 2004b;2:e294.
- Waterman IJ, Zammit VA. Differential effects of fenofibrate or simvastatin treatment of rats on hepatic microsomal overt and latent diacylglycerol acyltransferase activities. *Diabetes.* 2002 Jun ;51(6):1708-1713.
- Wiegman CH, Bandsma RHJ, Ouwens M, van der Sluijs FH, Havinga R, Boer T, Reijngoud D, Romijn JA, Kuipers F. Hepatic VLDL production in ob/ob mice is not stimulated by massive de novo lipogenesis but is less sensitive to the suppressive effects of insulin. *Diabetes.* 2003 Mai ;52(5):1081-1089.
- Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J. Med. Chem.* 2000 Fév 24;43(4):527-550.
- Wright HM, Clish CB, Mikami T, Hauser S, Yanagi K, Hiramatsu R, Serhan CN, Spiegelman BM. A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 2000 Jan 21;275(3):1873-1877.
- Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPbeta, C/EBPdelta, and glucocorticoids. *Mol. Cell. Biol.* 1996 Aoû ;16(8):4128-4136.
- Wu Z, Rosen ED, Brun R, Hauser S, Adelmant G, Troy AE, McKeon C, Darlington GJ, Spiegelman BM. Cross-regulation of C/EBP alpha and PPAR gamma controls the transcriptional pathway of adipogenesis and insulin sensitivity. *Mol. Cell.* 1999 Fév ;3(2):151-158.
- Wu Z, Xie Y, Bucher NL, Farmer SR. Conditional ectopic expression of C/EBP beta in NIH-3T3 cells induces PPAR gamma and stimulates adipogenesis. *Genes Dev.* 1995 Oct 1;9(19):2350-2363.
- Xing G, Zhang L, Zhang L, Heynen T, Yoshikawa T, Smith M, Weiss S, Detera-Wadleigh S. Rat PPAR delta contains a CGG triplet repeat and is prominently expressed in the thalamic nuclei. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995 Déc 26;217(3):1015-1025.
- Xing H, Northrop JP, Grove JR, Kilpatrick KE, Su JL, Ringold GM. TNF alpha-mediated inhibition and reversal of adipocyte differentiation is accompanied by suppressed expression of PPARgamma without effects on Pref-1 expression. *Endocrinology.* 1997 Jul ;138(7):2776-2783.
- Xu A, Lam MC, Chan KW, Wang Y, Zhang J, Hoo RLC, Xu JY, Chen B, Chow W, Tso AWK, Lam KSL. Angiotensin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005 Avr 26;102(17):6086-6091.
- Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, Sternbach DD, Lehmann JM, Wisely GB, Willson TM, Kliewer SA, Milburn MV. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol. Cell.* 1999 Mar ;3(3):397-403.
- Yaacob NS, Norazmi MN, Gibson GG, Kass GE. The transcription of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene is regulated by protein kinase C. *Toxicol. Lett.* 2001 Déc 15;125(1-3):133-141.
- Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation.* 2001 Oct 2;104(14):1670-1675.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001 Aoû ;7(8):941-946.
- Yang W, Jeng C, Wu T, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang J, Chen C, Tai T, Chuang L. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002 Fév ;25(2):376-380.
- Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell.* 2006 Aoû 25;126(4):801-810.
- Yaspelkis BB, Ansari L, Ramey EL, Holland GJ, Loy SF. Chronic leptin administration increases insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake and transport. *Metab. Clin. Exp.* 1999 Mai ;48(5):671-676.
- Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, Furukawa H. Angiotensin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *J. Lipid Res.* 2002 Nov ;43(11):1770-1772.
- Young ME, Goodwin GW, Ying J, Guthrie P, Wilson CR, Laws FA, Taegtmeier H. Regulation of cardiac and skeletal muscle malonyl-CoA decarboxylase by fatty acids. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Mar 2001 a;280(3):E471-479.
- Young ME, Patil S, Ying J, Depre C, Ahuja HS, Shipley GL, Stepkowski SM, Davies PJ, Taegtmeier H. Uncoupling protein 3 transcription is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor (alpha) in the adult rodent heart. *FASEB J.* Mar 2001b ;15(3):833-845.
- Yu GS, Lu YC, Gulick T. Co-regulation of tissue-specific alternative human carnitine palmitoyltransferase Ibeta gene promoters by fatty acid enzyme substrate. *J. Biol. Chem.* 1998 Déc 4;273(49):32901-32909.

Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2002 Oct ;51(10):2968-2974.

Yu K, Bayona W, Kallen CB, Harding HP, Ravera CP, McMahon G, Brown M, Lazar MA. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J. Biol. Chem.* 1995 Oct 13;270(41):23975-23983.

Zhou YT, Shimabukuro M, Wang MY, Lee Y, Higa M, Milburn JL, Newgard CB, Unger RH. Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in disease of pancreatic beta cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998 Jul 21;95(15):8898-8903.

Zhu Y, Qi C, Jain S, Rao MS, Reddy JK. Isolation and characterization of PBP, a protein that interacts with peroxisome proliferator-activated receptor. *J. Biol. Chem.* 1997 Oct 10;272(41):25500-25506.

Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS, Reddy JK. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995 Aoû 15;92(17):7921-7925.

Ouvrages

Caulin C. *Recommandations et pratique, 125 stratégies thérapeutiques*. Flammarion 2007

Moussard C. *Biochimie structurale et métabolique*. De Boeck Université; 2006.

Moussard C. Les récepteurs nucléaires, In : Moussard. C. *Biologie moléculaire, biochimie des communications cellulaires*, De Boeck, Bruxelles, 2005 : 129-135

Voet D, Rousseau G. *Biochimie*. De Boeck Université; 2005.

Anonymes

Anonyme -1- Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001 Mar 24;357(9260):905-10.

Anonyme -2- Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):21-7.

Recommandation de bonne pratique par l' Afssaps : « PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE » 2005
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prise-en-charge-du-patient-dyslipidemique>



Serment des Apothicaire

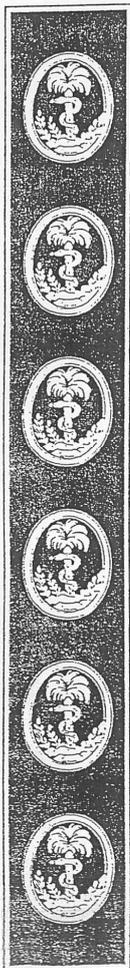
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) dans le métabolisme lipidique

Thèse de pharmacie soutenue par Florian Laracine
Le 30 octobre 2009, à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

RESUME : Les récepteurs nucléaires PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) agissent comme facteurs de transcription, en se fixant à proximité des gènes qu'ils régulent pour en modifier l'activité transcriptionnelle. Après leur activation par des ligands naturels lipidiques ou par des ligands synthétiques utilisés en thérapeutique, ils favorisent l'expression génique de nombreuses enzymes intervenant dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. L'étude de ces récepteurs permet d'élargir les perspectives thérapeutiques de diverses pathologies.

Mots-clés : PPAR, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, Récepteur nucléaire, Lipides, Lipoprotéines, Métabolisme, Fibrates.

Jury de soutenance :

- M. Christophe Ribuot (président du jury)
- Mme. Isabelle Hininger (directeur de thèse)
- M. François Laporte
- Mlle. Aurélie Constancias

Adresse de l'auteur :

27 avenue des Iles, 74 960 CRAN-GEVRIER

florian.laracine@hotmail.fr