

## La différenciation adipocytaire : tout un programme...

Bruno Fève  
Marthe Moldes  
Khadija El Hadri  
Françoise Lasnier  
Jacques Pairault

Les cultures de lignées préadipocytaires ont contribué de manière essentielle à la caractérisation des facteurs physiologiques qui modulent l'adipogenèse. La recherche s'est maintenant orientée vers plusieurs facteurs transcriptionnels impliqués dans l'activation de gènes du métabolisme adipocytaire. L'émergence du phénotype terminal est contrôlée par des protéines de la famille des C/EBP, des PPAR et des protéines à motif HLH. Les C/EBP  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$  interviennent de façon séquentielle pour favoriser l'expression de nombreux gènes du métabolisme lipidique, et agissent de façon synergique avec le récepteur nucléaire PPAR $\gamma$ 2 pour induire et maintenir le phénotype adipocytaire. Par un autre mécanisme, le facteur ADD1/SREBP1 transactive de façon préférentielle quelques gènes du métabolisme lipidique. Ces partenaires transcriptionnels de l'adipogenèse constituent autant de cibles moléculaires potentielles pour la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques des déséquilibres métaboliques et nutritionnels.

**L**e tissu adipeux joue un rôle central dans le contrôle de l'équilibre énergétique de l'organisme. Ses fonctions ne sont cependant pas limitées au stockage des réserves énergétiques sous forme de triglycérides et à leur mobilisation sous forme d'acides gras libres. Il apparaît maintenant clairement que les adipocytes exercent des actions pléiotropes par l'intermédiaire de la production de nombreux facteurs agissant de façon autocrine, paracrine ou endocrine. Le développement excessif de la masse adipeuse observé au cours de l'obésité fait à la fois intervenir une hypertrophie et une hyperplasie cellulaires. Le

développement du tissu adipeux blanc a lieu essentiellement en période post-natale, mais tout au long de la vie peut aussi survenir une augmentation de la population adipocytaire à partir du recrutement de précurseurs cellulaires présents dans la fraction vasculaire du stroma de ce tissu.

La compréhension des mécanismes contrôlant la croissance des précurseurs et la différenciation adipocytaire (ou adipogenèse) se trouve donc au cœur de la problématique du développement du tissu adipeux. Au cours des dernières années, plusieurs facteurs transcriptionnels jouant un rôle séquentiel et coopératif dans le déroulement de la diffé-

### ADRESSES

B. Fève: *chargé de recherche à l'Inserm*. M. Moldes: *étudiante en thèse, boursière MESR*. K. El Hadri: *stagiaire postdoctorale*. F. Lasnier: *assistante-ingénieur à l'Inserm*. J. Pairault: *directeur de recherche au Cnrs*. UPRES-A 7079, Paris VI-Cnrs, Institut biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris Cedex 06, France.

renciation adipocytaire ont été identifiés. Il s'agit essentiellement de facteurs de la famille des C/EBP (CCAAT/enhancer binding proteins) et des PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), ainsi que des facteurs de la famille des protéines à motif HLH (hélice-boucle-hélice).

Dans cet article, nous rappellerons d'abord brièvement les principaux systèmes cellulaires utilisés pour l'étude des différentes étapes de l'adipogenèse. L'accent sera ensuite mis sur les facteurs transcriptionnels réglant l'adipogenèse. Enfin, nous évoquerons la façon dont certains facteurs liés à l'environnement, en particulier hormonaux et nutritionnels, peuvent influencer le processus du développement adipocytaire.

### Les modèles cellulaires de différenciation adipocytaire

L'analyse des mécanismes de la différenciation adipocytaire a largement bénéficié du développement de lignées cellulaires, fibroblastiques multipotentes telles que la lignée C3H10T1/2, ou préadipocytaires (3T3-L1, 3T3-F442A, Ob17...), déjà déterminées vers le lignage adipocytaire (figure 1).

Le traitement des cellules pluripotentes C3H10T1/2 par la 5-azacytidine donne naissance à des cellules orientées vers trois lignages cellulaires distincts: myocytaire, chondrocytaire et adipocytaire, suggérant une même origine mésodermique pour ces trois types cellulaires [1].

Par définition, l'adipoblaste est déjà déterminé vers le lignage adipocytaire. Lorsqu'il est cultivé dans des conditions de culture adéquates, il s'engage dans le processus de différenciation et devient préadipocyte. Depuis plus de deux décennies, de nombreuses lignées préadipocytaires, essentiellement d'origine murine, ont été établies (Tableau I). Les lignées préadipocytaires les plus utilisées et les mieux caractérisées sont les lignées murines 3T3-L1, 3T3-F442A et Ob17. Les lignées 3T3-L1 et 3T3-F442A proviennent d'embryons de souris *Swiss 3T3* et ont été sélectionnées pour leur capacité d'accumuler des gouttelettes lipidiques [4, 5]. Les précurseurs adipocytaires dérivant du stroma de tissu adipeux épидидymaire

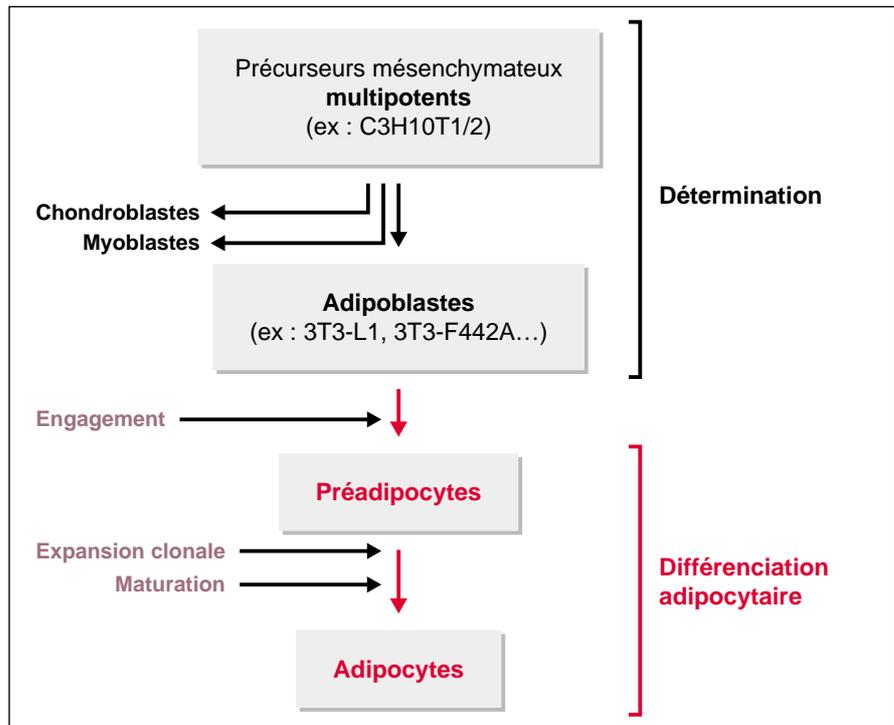


Figure 1. **Détermination et différenciation adipocytaire.** Après restriction de lignage, une cellule souche multipotente est à l'origine de l'adipoblaste. L'engagement de l'adipoblaste dans le processus de différenciation adipocytaire lui permet de devenir un adipocyte mûr. Entre parenthèses sont mentionnées des lignées cellulaires largement utilisées pour la réalisation de ces études.

de souris génétiquement obèses *ob/ob* sont à l'origine de la lignée Ob17 [6]. La validité de ces modèles de différenciation adipocytaire est confirmée par les expérimentations *in vivo*. L'implantation de ces cellules chez la souris athymique, dans un territoire normalement dépourvu de tissu adipeux, permet en effet le développement local de lobules graisseux au cours des semaines suivantes [7]. Enfin, il faut relever l'apport récent que constitue l'établissement de lignées préadipocytaires représentatives du tissu adipeux brun, en particulier la lignée humaine PAZ6 [8]. Ces lignées présentent la particularité d'exprimer, au cours de leur différenciation terminale, la protéine indispensable à la fonction thermogénique du tissu adipeux brun, la protéine découplante ou thermogénine.

### Étapes de la différenciation adipocytaire

Après une phase de croissance exponentielle, l'adipoblaste, qui présente un morphotype fibroblastique,

atteint un stade de confluence marqué par un arrêt de la multiplication cellulaire. Plus que les phénomènes de contact cellulaire, cette interruption de croissance semble requise pour l'engagement vers la différenciation adipocytaire des cellules qui deviennent alors des préadipocytes.

Le processus de différenciation peut schématiquement être divisé entre des événements précoces et tardifs. Les étapes précoces, caractérisées par des remodelages du cytosquelette et l'émergence de marqueurs précoces tels que la lipoprotéine lipase, sont mises en route en partie par l'hormone de croissance [9]. L'émergence des marqueurs de la différenciation terminale dépend de façon étroite de l'environnement hormonal, et est précédée par un nombre restreint de mitoses. Cette réplication cellulaire limitée correspond à l'amplification clonale des préadipocytes, contrôlée par l'IGF-I. Au cours de la différenciation terminale, les adipocytes vont présenter une capacité lipogénique considérable, en rapport avec l'induction d'enzymes spécifiques (Tableau II). L'augmentation de l'expression

Tableau I			
DIVERS TYPES DE CULTURES CELLULAIRES UTILISÉS POUR L'ÉTUDE DE LA DIFFÉRENCIATION ADIPOCYTAIRE			
Nature de la culture	Phénotype	Nom	Origine tissulaire
Lignées pluripotentes	muscle, adipocyte blanc	10T1/2 C1	embryon de souris C3H carcinome embryonnaire immortalisé par le gène T de SV40
	chondrocyte, ostéocyte	RCJ 3.1	os du crâne de fœtus 21 j de rat
Lignées unipotentes	adipocyte blanc	3T3-L1, 3T3-F442A Ob17	lignée cellulaire 3T3 issue d'embryon de souris Swiss tissu adipeux épидидymaire de souris <i>Ob/Ob</i>
		BFC-1	tissu adipeux brun de souris
		clone TA1 clone A31T clone 1246	10T1/2/5-azacytidine lignée murine Balb/c3T3 carcinome embryonnaire de souris C3H
	adipocyte brun	PAZ6 HIB 1B	fœtus humain hibernome de souris
Cultures primaires	adipocyte blanc ou brun	fraction stroma vasculaire	tissu adipeux blanc ou brun (rongeurs, homme...)

D'après les références [2] et [3].

des transporteurs du glucose GLUT4 et des récepteurs de l'insuline concourt indirectement à cette lipogénèse accrue. Celle-ci se traduit par l'accumulation progressive, dans le cytoplasme, de vacuoles lipidiques qui augmentent de volume et fusionnent. Les adipocytes acquièrent parallèlement une plus grande capacité de mobilisation des triglycérides (voie lipolytique), qui fait essentiellement intervenir une induction de l'expression des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et de l'enzyme-clé de la lipolyse, la lipase hormono-sensible. Chez le rongeur, la différenciation adipocytaire est marquée par une induction constitutive des récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques, par une induction conditionnelle des récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques et, surtout, par l'émergence d'une population considérable de récepteurs  $\beta$ 3-adrénergiques particulièrement modulable par l'environnement [10].

Pour neutraliser un éventuel effet toxique des acides gras libérés par la

lipolyse et assurer le transport intracellulaire des lipides, la cellule produit de façon massive une protéine vectrice des lipides, l'aP2 ou ALBP (*adipocyte lipid binding protein*).

Enfin, la cellule adipeuse devient capable de synthétiser et de sécréter de nombreux facteurs agissant de façon autocrine, paracrine ou endocrine. Ainsi le TNF- $\alpha$  est synthétisé et sécrété par l'adipocyte, et sa surproduction observée dans le tissu adipeux des animaux et individus obèses joue un rôle vraisemblable dans l'insulino-résistance observée dans ces états pathologiques [11]. La nature endocrine de l'adipocyte est illustrée de façon particulièrement frappante par la production et la libération de la leptine, qui, par voie systémique, règle au niveau central les sensations de faim-satiété et la dépense énergétique [12]. Au cours du développement adipocytaire, le morphotype cellulaire évolue de façon spectaculaire, depuis l'aspect fibroblastique allongé jusqu'à la forme sphérique typique

de l'adipocyte mûr. De profonds remaniements du cytosquelette cellulaire et de la matrice extracellulaire rendent compte de ces changements majeurs de l'architecture et des interactions cellulaires (*voir revue dans [13]*). Ainsi, survient très tôt au cours de l'adipogénèse une chute de la synthèse d'actine et de tubuline par la cellule et une réorganisation du réseau intracellulaire de l'actine filamenteuse. Parmi les composants importants de la matrice extracellulaire, on observe une diminution de la synthèse de la fibronectine et de la fibronectine péricellulaire. Ce phénomène joue vraisemblablement un rôle important, dans la mesure où la culture de préadipocytes sur une matrice de fibronectine prévient leur différenciation.

Une protéine transmembranaire récemment caractérisée, Pref-1, constitue peut-être l'intermédiaire entre certains composants de la matrice extracellulaire et l'intérieur de la cellule [13]. Ce facteur est présent en abondance dans les préadipocytes, mais disparaît virtuellement dans les adipocytes; sa surexpression dans des préadipocytes 3T3-L1 inhibe la différenciation.

## Facteurs transcriptionnels de l'adipogénèse

La cellule souche mésenchymateuse multipotente est donc à l'origine de trois types cellulaires distincts: le myoblaste, le chondroblaste et l'adipoblaste. Alors que plusieurs gènes codant pour des facteurs transcriptionnels d'une même famille déterminent le lignage musculaire, le (ou les) gène(s) majeur(s) assurant la détermination adipocytaire demeure(nt) inconnu(s). Le mécanisme fin spécifiant la restriction vers le phénotype brun ou blanc à partir d'un précurseur commun est également inconnu. Le concept de la transdifférenciation d'adipocytes blancs mûrs en adipocytes bruns semble par ailleurs de survenue peu probable.

Plusieurs facteurs transcriptionnels contrôlent l'engagement et/ou le maintien de la différenciation terminale des adipocytes. Ces facteurs peuvent agir de façon propre ou coopérative. Pour l'instant, trois familles de facteurs de transcription participant à différentes étapes de l'adipogénèse

Tableau II

**PRINCIPAUX FACTEURS MODULÉS  
AU COURS DE LA DIFFÉRENCIATION ADIPOCYTAIRE<sup>a</sup>**

<b>Voie lipogénique</b>	
Synthase des acides gras	Pyruvate carboxylase
Enzyme malique	ATP-citrate lyase
Phosphoénolpyruvate carboxykinase	Diacylglycérol acyltransférase
Acétyl CoA carboxylase	Lipoprotéine lipase <sup>b</sup>
Pénilipine	aP2 (transporteur intracellulaire des acides gras)
Glycérol-phosphate acyltransférase	FAT (transporteur membranaire des acides gras)
Glycérol-3-phosphate déshydrogénase	GLUT4 (Transporteur du glucose)
<b>Voies lipolytique, antilipolytique et thermogénique</b>	
Récepteurs β1-, β2- et β3-adrénergiques	Phosphodiesterase de l'AMPc sensible au GMPc
Récepteurs de l'ACTH	Récepteurs α2-adrénergiques
Lipase hormono-sensible	Récepteurs A1 de l'adénosine
Adénylyl cyclases 5, 6 et 10	Protéines découplantes 1 et 2
<b>Autres protéines de signalisation</b>	
IGF-I	Récepteurs de l'insuline
Récepteur des glucocorticoïdes	Gsα
Phospholipase A2	<b>Giα2</b>
RARα	Récepteurs de l'angiotensine II
<b>Pref-1</b>	
<b>Produits de sécrétion</b>	
Leptine	Stéroïdes sexuels
Adipsine	CETP (protéine de transfert d'esters de cholestérol)
Facteurs B, C1q et C3 du complément	TNF-α
Monobutyryne (1-butyryl-glycérol)	Apolipoprotéine E
Angiotensinogène	Prostaglandines
<b>Cytosquelette et matrice extracellulaire</b>	
<b>Actine</b>	Collagène α2, type VI
<b>Tubuline</b>	<b>Collagènes α1 et α2, type IV</b>
<b>Fibronectine</b>	

<sup>a</sup> D'après les revues dans [2] et [18].

<sup>b</sup> Également produit de sécrétion.

Les facteurs réglés négativement sont représentés en rouge; l'ensemble des autres facteurs est modulé positivement au cours de la différenciation.

sont identifiées. La famille des C/EBP et celle des PPAR jouent un rôle majeur (*m/s n° 4, vol. 11, p. 625*). D'autres facteurs nucléaires, appartenant à la famille des protéines à motif HLH contrôlent également le processus de différenciation adipocytaire.

### La famille des C/EBP

Trois membres de cette famille, C/EBPα, C/EBPβ et C/EBPδ, sont impliqués dans l'induction de la différenciation adipocytaire. Ces facteurs de transcription possèdent, d'une part, un domaine basique de

liaison à des séquences CCAAT présentes dans les régions régulatrices des gènes cibles et, d'autre part, un domaine à glissière de leucines (*leucine-zipper*) qui leur permet de réaliser, soit des homodimérisations, soit des hétérodimérisations avec d'autres membres de la famille des C/EBP.

Au cours du processus de différenciation, les C/EBPβ et C/EBPδ émergent précocement (*figure 2*). Les activateurs de la voie de l'AMP cyclique et les glucocorticoïdes activent respectivement l'expression de la C/EBPβ et de la C/EBPδ [14]. La surexpression de la protéine C/EBPβ dans des fibroblastes NIH-3T3 est suf-

fisante pour induire le phénotype adipocytaire en présence de glucocorticoïdes et d'insuline [14]. Cet effet de la C/EBPβ sur la différenciation adipocytaire est potentialisé par sa co-expression avec la C/EBPδ [15]. La double invalidation des C/EBPβ et δ, lorsqu'elle n'est pas létale, provoque une profonde altération du développement des tissus adipeux blanc et brun [16].

Une série d'arguments plaide en faveur du rôle inducteur de la C/EBPα sur l'adipogenèse [17]. La protéine est exprimée avant le démarrage de la transcription de nombreux gènes spécifiques de l'adipocyte. Elle transactive nombre de ces gènes par l'intermédiaire des sites CCAAT, et s'avère capable d'assurer sa propre transactivation [18]. L'expression de l'ARN messager antisens de la C/EBPα inhibe la différenciation adipocytaire de la lignée 3T3-L1 [19], alors que la sur-expression du gène est suffisante pour induire la différenciation adipocytaire [17, 20]. Enfin, l'invalidation du gène chez la souris engendre des animaux qui ne présentent pas d'accumulation lipidique [21].

Outre son implication directe dans l'adipogenèse, la C/EBPα exerce un effet antimitotique. Elle pourrait être un médiateur de l'arrêt de l'expansion clonale des préadipocytes. Cette hypothèse est renforcée par des études récentes qui montrent que la surexpression de la C/EBPα dans la lignée 3T3-L1 entraîne une activation de l'expression de deux protéines inhibitrices de la prolifération, p21/WAF1 (*cyclin dependent kinase inhibitor protein*) et GADD 45 (*growth arrest and damage DNA protein*) [18]. Par ailleurs, la protéine du rétinoblastome, Rb, impliquée dans le cycle cellulaire, interagit physiquement avec les membres de la famille des C/EBP [22]. Ce complexe augmente l'activité transactivatrice des C/EBP, et favorise la différenciation adipocytaire.

L'effet de ces facteurs C/EBP peut être inhibé par une protéine de la même famille, CHOP-10 (*C/EBP homologous protein-10*) [23], qui, ne possédant pas de site de liaison à l'ADN, agit en tant que dominant négatif: la formation d'hétérodimères CHOP-C/EBP entraîne une séquestration des C/EBP, et

empêche leur action transactivatrice. CHOP-10 est exprimé tardivement au cours de la différenciation (figure 2). Sa surexpression inhibe l'adipogénèse et s'accompagne d'une diminution de l'expression des C/EBP $\alpha$  et C/EBP $\beta$ . Enfin, CHOP-10 pourrait jouer un rôle dans la régulation du métabolisme de l'adipocyte mûr, puisqu'il est soumis à régulation par les nutriments. L'augmentation importante de l'expression de ce facteur transcriptionnel lors d'une privation en glucose et en acides aminés, pourrait entraîner une inhibition de l'expression des gènes adipocytaires réglés par la C/EBP $\alpha$  [24, 25].

### La famille des PPAR

Les PPAR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires hormonaux de type stéroïdien. Ils forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide 9-*cis* rétinolique (*retinoid X receptor* ou RXR) et modulent l'expression des gènes contenant des éléments de réponse aux PPAR, les PPRE (*peroxysome proliferator response elements*) (m/s n° 3, vol. 8, p. 294). Les PPRE ont été identifiés au niveau de nombreux gènes spécifiques de la différenciation adipocytaire [26].

Chez les mammifères, trois sous-types de PPAR ont été décrits:  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Le PPAR $\gamma$  est le sous-type le plus exprimé dans le tissu adipeux. Deux isoformes ont été caractérisées, PPAR $\gamma$ 1 et PPAR $\gamma$ 2: elles sont issues d'un même gène par épissage alternatif et par l'utilisation de sites de mise en route de transcription distincts. L'expression du PPAR $\gamma$ 2 est spécifique du tissu adipeux et son induction précède celle de la C/EBP $\alpha$  au cours de la différenciation (figure 2). La surexpression du PPAR $\gamma$ 2 est suffisante pour assurer l'induction du phénotype adipocytaire dans les fibroblastes NIH-3T3 (m/s n° 4, vol. 11, p. 627) [27]; de la même manière, des myoblastes surexprimant ce sous-type de PPAR sont orientés vers le phénotype adipocytaire [28]. Dans l'adipocyte brun, le PPAR $\gamma$ 2 a en outre la capacité de transactiver puissamment le gène de la protéine découplante [29]. Au même titre que pour la C/EBP $\alpha$ , un rôle antimitotique du PPAR $\gamma$ 2 vient également d'être évoqué [30] et interviendrait dans le contrôle de la différenciation. Certaines prostaglandines, en particulier la PGJ2, seraient des ligands endogènes de ce facteur de transcription (m/s n° 12, vol. 12, p. 1428) [31, 32]. Il est inté-

ressant de noter qu'une nouvelle classe d'antidiabétiques, les thiazolidinediones, certains acides gras et les prostaglandines sont de puissants inducteurs de la différenciation adipocytaire, une action qui pourrait passer par l'activation du PPAR $\gamma$ 2 (m/s n° 8-9, vol. 12, p. 885) (voir revue dans [33]).

A côté du rôle crucial du PPAR $\gamma$ 2, les deux autres isoformes semblent avoir des influences adipogènes plus limitées [34]. Le PPAR $\alpha$  est exprimé de façon importante dans le tissu adipeux brun par rapport à son faible niveau d'expression dans le tissu adipeux blanc et dans les lignées préadipocytaires [35]. L'invalidation du gène du PPAR $\alpha$  chez la souris a, en revanche, démontré que ce sous-type contribue à la régulation de la  $\beta$ -oxydation peroxysomale [36].

Le PPAR $\delta$  (homologue interspécifique de FAAR – *fatty acid-activated receptor* – ou PPAR $\beta$ ), non spécifique du tissu adipeux et exprimé dans les préadipocytes, serait impliqué dans le contrôle de l'expression de certains gènes de la différenciation adipocytaire, tels que celui de l'aP2 [37]. Il est fortement induit au cours de la différenciation et est activé par les thiazolidinediones et les acides gras saturés ou insaturés.

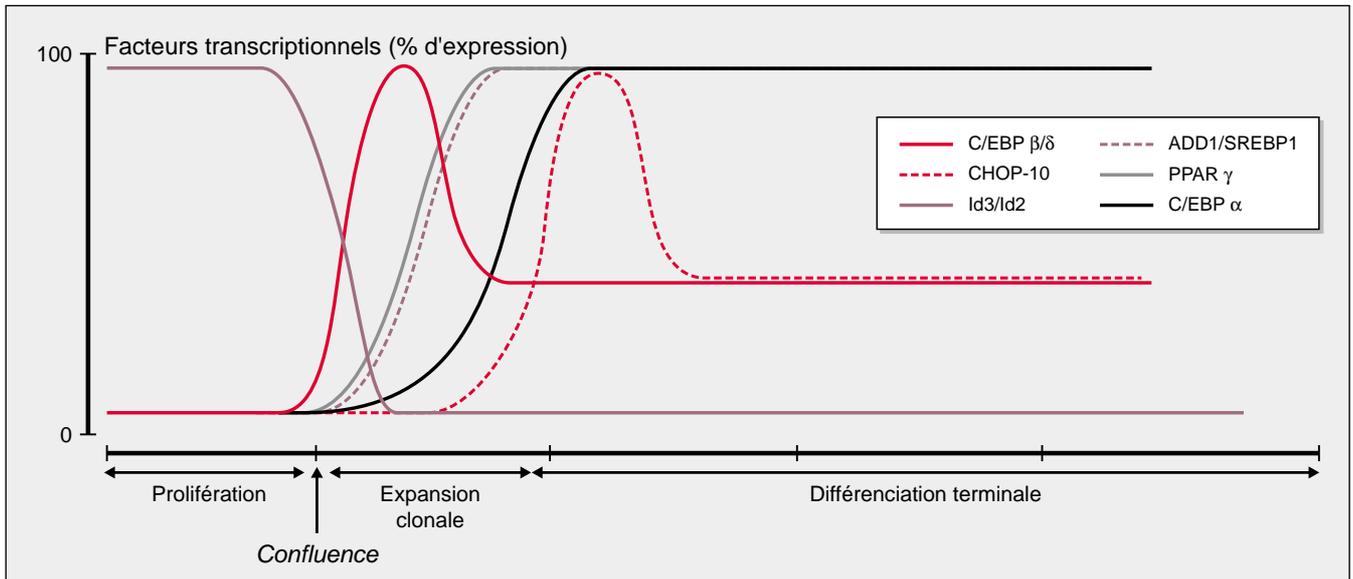


Figure 2. **Profil d'expression des facteurs transcriptionnels au cours de la différenciation adipocytaire.** L'expression temporelle des principaux facteurs de l'adipogénèse est indiquée de façon relative à leur niveau maximal. En abscisse sont matérialisées les différentes étapes du cycle prolifération/différenciation cellulaires. ADD1/SREBP1, adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1; C/EBP, CCAAT/enhancer binding protein; CHOP-10, C/EBP homologous protein-10; Id, inhibitor of DNA binding; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor.

## La famille des facteurs à motif hélice-boucle-hélice (HLH)

Les facteurs transcriptionnels à motif HLH participent au contrôle de la détermination, de la différenciation et de la multiplication cellulaire. Ainsi, plusieurs protéines de cette famille sont des déterminants majeurs de la myogenèse [38].

Le domaine HLH permet à ces facteurs de former des homodimères ou des hétérodimères avec les protéines de la même famille. Après dimérisation, le complexe se lie par le domaine basique (b) à des séquences spécifiques dites *E-box*, situées au niveau des promoteurs de gènes réglés par ces facteurs.

ADD1/SREBP1 (*adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1*) est un facteur à motif bHLH-leucine zipper dont l'expression est induite très tôt au cours de la différenciation (*figure 2*) [39]. Ce facteur a une expression étroitement dépendante du processus de différenciation, et il exerce un effet adipogénique discret [40]. En effet, l'expression ectopique du facteur ADD1 dans des fibroblastes NIH-3T3 cultivés dans des conditions non permissives entraîne une induction de l'expression de gènes qui contrôlent le métabolisme des acides gras, la synthèse des acides gras et la lipoprotéine lipase, sans induction de la différenciation adipocytaire. Dans des fibroblastes surexprimant ADD1 et cultivés dans des conditions hormonales permissives, une différenciation limitée survient. Cette induction est vraisemblablement due à l'augmentation de l'activité transactivatrice de PPAR $\gamma$ 2 induite par ADD1. A l'inverse, la surexpression dans des préadipocytes 3T3-L1 d'une forme négative mutée d'ADD1 prévient la différenciation terminale [40]. Enfin, le fait que ADD1 règle l'expression de gènes-clés du métabolisme lipidique [40-42], et induit l'activité transcriptionnelle de PPAR $\gamma$ 2 suggère que ce facteur adipogénique permettrait d'engendrer un ou des ligands activateurs de PPAR $\gamma$ 2 et donc d'induire la différenciation adipocytaire [26].

À l'encontre de ces facteurs dits dominants positifs ou activateurs de la différenciation, il existe d'autres

membres de la classe HLH ne possédant pas le domaine basique. Ces derniers agissent comme dominants négatifs en séquestrant les facteurs positifs par hétérodimérisation et en empêchant leur activité transactivatrice. Les Id (*inhibitors of DNA binding*) font partie de cette catégorie de facteurs, et sont représentés par quatre membres [43]. L'activité transcriptionnelle des gènes *Id2* et *Id3* est diminuée très tôt au cours de la différenciation adipocytaire des cellules 3T3-F442A. La surexpression ectopique de *Id3* dans des préadipocytes 3T3-F442A entraîne une inhibition de la différenciation adipocytaire [44].

### Modèle d'interaction des facteurs transcriptionnels de l'adipogenèse

Le processus de différenciation implique une interaction séquentielle et coopérative des membres des différentes familles de facteurs transcriptionnels [18, 26].

Un modèle d'interaction de ces facteurs est envisagé au cours de la différenciation adipocytaire (*figure 3*). Au stade de préadipocyte, les protéines C/EBP $\beta$  et C/EBP $\delta$  sont synthétisées précocement et de façon transitoire. Elles agissent directement au niveau du promoteur du PPAR $\gamma$ 2 pour augmenter l'expression de ce gène [45]. Le PPAR $\gamma$ 2 va alors lier un ligand qui le stabilise dans une configuration activée. Un hétéro-complexe entre le PPAR $\gamma$ 2 activé et la forme activée du récepteur RXR se forme et se fixe à l'ADN sur des séquences spécifiques (PPRE) pour permettre l'expression de plusieurs gènes de la différenciation terminale. L'induction ultérieure de la protéine C/EBP $\alpha$  prend le relais des C/EBP $\beta$  et  $\delta$  pour maintenir l'expression du PPAR $\gamma$ 2 et le phénotype cellulaire différencié. Cependant, l'effet de la C/EBP $\alpha$  peut être bloqué par la protéine CHOP-10 [45]. Des expériences de co-expression du PPAR $\gamma$ 2 et de la C/EBP $\alpha$  ont montré qu'il existe une synergie d'action entre ces deux facteurs qui permet le maintien de l'état différencié des cellules [28]. La protéine ADD1/SREBP1 induit l'expression de la synthèse des acides gras et de la lipoprotéine lipase impliquées dans le métabolisme lipidique. Par ce biais, ADD1/SREBP1 contribuerait au processus de diffé-

renciation, dans la mesure où les acides gras ainsi engendrés seraient des ligands activateurs du PPAR $\gamma$ 2.

Le facteur *Id3* intervient en tant que modulateur négatif de la différenciation. Il s'hétérodimérise avec un ou plusieurs partenaires dominants positifs (bHLH) potentiellement impliqués dans l'activation de l'adipogenèse. La protéine ADD1/SREBP1 pourrait être ce partenaire (données non publiées). Par ailleurs, les facteurs *Id* sont à la charnière prolifération-différenciation cellulaire. Leur niveau d'expression et d'activité intrinsèque constituerait un préalable indispensable à l'expression de la fonction différenciée [44].

### Facteurs d'environnement modulant l'adipogenèse

La mise en évidence des facteurs extracellulaires, en particulier hormonaux et nutritionnels, qui influencent le processus de développement adipocytaire, a largement bénéficié du support des lignées préadipocytaires. Cependant, l'analyse du rôle exact de ces composantes de l'environnement a été rendue délicate par la multiplicité des protocoles expérimentaux employés, ainsi que par la diversité d'origine des modèles cellulaires adoptés. L'utilisation de milieux définis sans sérum répond au souci d'une évaluation précise de l'implication des hormones, facteurs de croissance, cytokines et nutriments au cours de l'adipogenèse. Selon les cas, ces agents favorisent (action adipogénique), ou inhibent (action anti-adipogénique) la différenciation adipocytaire. Une complexité supplémentaire est de mise pour certains agents qui peuvent avoir les deux types d'action.

À l'heure actuelle, on considère que les mécanismes par lesquels ces agents modulent la différenciation impliquent la régulation de l'activité de certains facteurs transcriptionnels de l'adipogenèse. Un synopsis des facteurs physiologiques réglant la différenciation adipocytaire est présenté dans le *Tableau III* (revues dans [2, 18]). Ce tableau résume sélectivement les points de régulation ciblés par ces effecteurs, à l'exclusion des mécanismes de modulation concernant l'homéostasie cellulaire proprement dite.

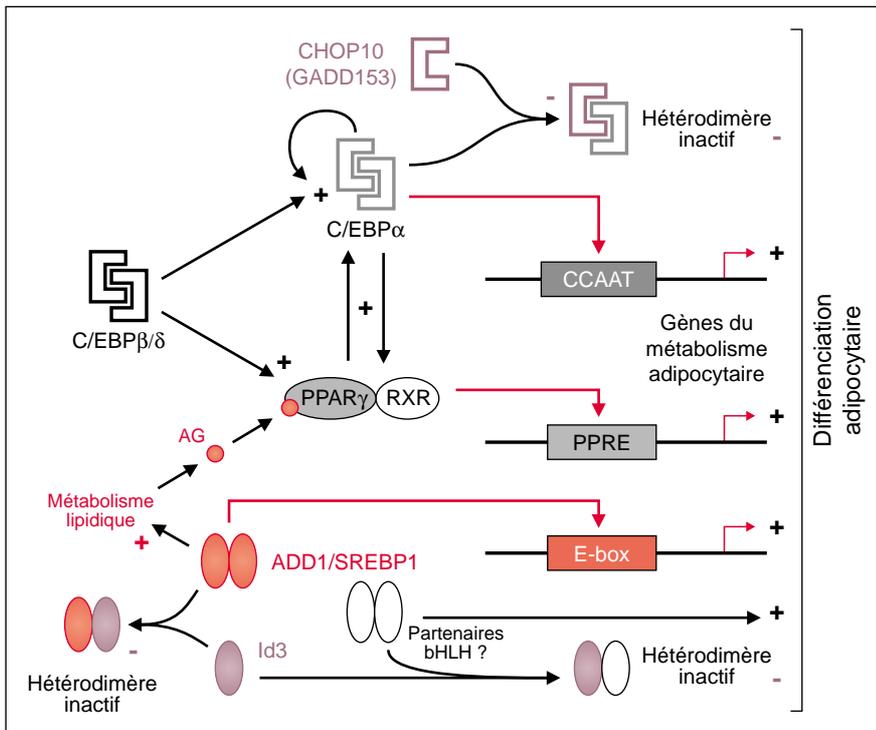


Figure 3. **Modèle d'interaction des facteurs transcriptionnels de l'adipogenèse.** Des signaux de l'environnement (non figurés sur ce schéma) induisent l'expression transitoire des C/EBP  $\beta$  et  $\delta$ . Ces facteurs stimulent l'expression du PPAR $\gamma$ . L'augmentation conjointe de la synthèse de ADD1/SREBP1 entretient l'activité du PPAR $\gamma$  via la production de ligands endogènes issus de l'activation du métabolisme lipidique. Dans l'étape de maturation terminale proprement dite, l'auto-entretien de l'expression de la C/EBP $\alpha$  soutient celle du PPAR $\gamma$ . Ces trois types de facteurs transcriptionnels (C/EBP, PPAR $\gamma$ , ADD1/SREBP1) induisent la différenciation adipocytaire en assurant la transactivation de très nombreux gènes codant pour des protéines majeures de la physiologie adipocytaire. Des facteurs inhibiteurs de la différenciation adipocytaire tels que les protéines CHOP-10 et Id s'opposent à l'action des dimérisants positifs en s'hétérodimérisant avec eux (CHOP-10 avec

C/EBP et Id avec ADD1/SREBP1). Les séquences CCAAT, PPRE et E-box sont respectivement les sites de liaison à l'ADN des protéines C/EBP, PPAR et bHLH. AG: acides gras. ADD1/SREBP1, adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1; C/EBP, CCAAT/enhancer binding protein; CHOP-10, C/EBP homologous protein-10; Id, inhibitor of DNA binding; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor.

## Conclusion et perspectives

Les cultures cellulaires susceptibles de mimer, *in vitro*, le développement du tissu adipeux *in vivo* constituent un champ expérimental pour l'étude de la physiologie de l'adipocyte, qui était initialement soumise aux difficultés de l'investigation sur l'animal ou la cellule isolée. Ces modèles cellulaires sont aussi des outils de choix pour l'évaluation et le criblage de xénobiotiques d'intérêt thérapeutique. Au-delà, le cadre de la différenciation adipocytaire sert de paradigme pour aborder les mécanismes à la fois généraux et spécifiques gouvernant l'expression d'une fonction différenciée.

La programme génétique à la base de l'acquisition de la fonction diffé-

renciée de l'adipocyte est placée sous le contrôle de nombreux signaux de démarrage et de régulation. Les facteurs transcriptionnels réglant le développement adipocytaire – C/EBP, PPAR $\gamma$ 2, ADD1/SREBP1, Id – sont autant de cibles moléculaires possibles pour des thérapies substitutives. Un exemple finalisé est apporté par l'utilisation des thiazolidinediones, ligands activateurs de PPAR $\gamma$ 2, dans le traitement du diabète noninsulinodépendant. Le champ thérapeutique des thiazolidinediones pourrait également s'étendre à la reprogrammation génétique de cellules à croissance et différenciation altérées. *In vitro*, le blocage de la différenciation adipocytaire de cellules dérivées de liposarcomes humains peut être levé par une activation maximale de la voie

du PPAR $\gamma$  en présence de thiazolidinediones [46].

A côté de tous les signaux hormonaux conventionnels, des nutriments tels le glucose et les acides gras sont des éléments importants réglant l'homéostasie cellulaire. La définition moléculaire du mécanisme d'action de ces nutriments au niveau du promoteur de certains gènes d'intérêt reste un objectif majeur qui permettra vraisemblablement d'identifier des co-facteurs intracellulaires nouveaux.

Il est clair que restent aussi à découvrir d'autres voies de régulation et de signalisation modulant l'expression ou le niveau d'activité des produits des gènes de la lipogenèse. Ces perspectives s'inscrivent dans le développement du traitement de l'obésité et/ou des affections asso-

Tableau III  
FACTEURS PHYSIOLOGIQUES RÉGULANT L'ADIPOGÈNE\*

Nature de l'effet	Agent	Commentaires et mécanismes d'action
<b>Adipogénique</b>	GH	– intervient au moment de l'engagement – induit la synthèse et la sécrétion d'IGF-1 par le préadipocyte
	IGF-1	– permet l'amplification clonale des préadipocytes – implique Ras, Raf, phosphatidyl-inositol-3-kinase et PKC $\zeta$
	Insuline	– potentialise l'action transactivatrice de PPAR $\gamma$ et $\alpha$ ainsi que la phosphorylation de ces facteurs – augmente l'expression des C/EBP $\beta$ et $\delta$ et de ADD1
	T3	– contrôle la multiplication des cellules engagées
	acides gras	– activent la croissance et la différenciation des préadipocytes – activent les PPAR
	glucose et acides aminés	– inhibent l'expression de CHOP-10
<b>Effet mixte</b>	AMPC	– induit la différenciation des cellules 3T3-L1 et Ob17, avec une synergie entre AMPC et Ca <sup>2+</sup> – induit la C/EBP $\beta$ – inhibe la maturation terminale des cellules 3T3-F442A
	Corticostéroïdes	– induisent la différenciation de certaines lignées (3T3-L1, Ob17), sans doute par induction de PLA2 avec production de certaines prostaglandines – induisent la C/EBP $\delta$ – inhibent la maturation terminale des cellules 3T3-F442A
	Acide rétinoïque	– effet dépendant de la dose (inducteur de la différenciation à faibles doses, inhibiteur à fortes doses) – effet inhibiteur relayé par le RAR $\alpha$ , et peut-être lié à une compétition entre PPAR et RAR $\alpha$ pour l'hétérodimérisation avec RXR
	Prostaglandines	– PGI <sub>2</sub> , carbacycline et PGJ <sub>2</sub> (ligand potentiel de PPAR $\gamma$ 2) favorisent la différenciation – PGF <sub>2</sub> $\alpha$ inhibe la différenciation
<b>Anti-adipogénique</b>	EGF, PDGF	– réduisent l'activité transactivatrice de PPAR $\gamma$ 2, à la suite de sa phosphorylation sur un site consensus de MAP-kinase
	TGF $\beta$ , bFGF	– préviennent la différenciation indépendamment de leur effet mitogénique
	TNF $\alpha$	– inhibe la différenciation et peut même « dédifférencier » des adipocytes constitués – inhibe l'expression de C/EBP $\alpha$ et de PPAR $\gamma$ 2

\* D'après les revues [2] et [18].

ciées. La physiopathologie de l'obésité relève en effet d'une problématique multigénique et multifactorielle.

L'étude de la différenciation adipocytaire a explicité au mieux la réa-

lité plurifonctionnelle de l'adipocyte. Elle a notamment mis en évidence sa fonction sécrétrice, qui s'inscrit parfois dans des boucles de régulation systémique. Compte tenu de l'importance pondérale

relative de ses dépôts *in vivo*, le tissu adipeux se trouve être une source unique ou alterne de très nombreux facteurs et hormones participant aux grands équilibres métaboliques ■

## RÉFÉRENCES

1. Taylor SM, Jones PA. Multiple new phenotypes induced in 10T1/2 and 3T3 cells treated with 5-azacytidine. *Cell* 1979; 17: 771-9.
2. Ailhaud G, Grimaldi P, Nègre R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 207-33.
3. Cornelius P, MacDougald OA, Lane MD. Regulation of adipocyte development. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 99-129.
4. Green H, Kehinde O. Sublines of mice 3T3 cells that accumulate lipid. *Cell* 1974; 1: 113-6.
5. Green H, Kehinde O. Spontaneous heritable changes leading to increased adipose conversion in 3T3 cells. *Cell* 1976; 7: 105-13.
6. Nègre R, Grimaldi P, Ailhaud G. Establishment of a preadipocyte clonal line from epididymal fat pad of *ob/ob* mouse that responds to insulin and lipolytic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 6054-8.
7. Green H, Kehinde O. Formation of normally differentiated subcutaneous fat pads by an established preadipose cell line. *J Cell Physiol* 1979; 97: 169-72.
8. Zilberfarb V, Piétri-Rouxel F, Jockers R, Krief S, Delouis C, Issad T, Strosberg AD. Human immortalized brown adipocytes express functional  $\beta_3$ -adrenoceptor coupled to lipolysis. *J Cell Sci* 1997; 110: 81-7.
9. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation* 1985; 29: 195-8.
10. Fève B, Pairault J. Régulation hétérologue du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique adipo-cytaire. *Med Sci* 1994; 10: 1034-5.
11. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
13. Smas CM, Sul HS. Control of adipocyte differentiation. *Biochem J* 1995; 309: 697-710.
14. Yeh W, Cao Z, Clason M, McKnight SL. Cascade regulation of terminal adipocyte differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins. *Genes Dev* 1995; 9: 168-81.
15. Wu Z, Bucher NLR, Farmer S. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$ , and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4128-36.
16. Tanaka T, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S. Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBP $\beta$  and/or C/EBP $\delta$  gene. *EMBO J* 1997; 16: 7432-43.
17. Umek RM, Friedman AD, McKnight SL. CCAAT-enhancer binding protein: a component of a differentiation switch. *Science* 1991; 251: 288-92.
18. Loftus TM, Lane MD. Modulating the transcriptional control of adipogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 603-8.
19. Samuelsson L, Strömberg K, Vikman K, Bjursell G, Enerbäck S. The CCAAT/enhancer binding protein and its role in adipocyte differentiation: evidence for direct involvement in terminal adipocyte development. *EMBO J* 1991; 10: 3787-93.
20. Lin FT, Lane MD. CCAAT/enhancer binding protein is sufficient to initiate the 3T3-L1 adipocyte differentiation program. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8757-61.
21. Wang N, Feingold MJ, Bradley A, Ou C, Abdelsayed SV, Wilde MD, Taylor LR, Wilson DR, Darlington GJ. Impaired energy homeostasis in C/EBP $\alpha$  knockout mice. *Science* 1995; 269: 1108-12.
22. Chen PL, Riley DJ, Chen Y, Lee WH. Retinoblastoma protein positively regulates terminal adipocyte differentiation through direct interaction with C/EBPs. *Genes Dev* 1996; 10: 2794-804.
23. Ron D, Habener JF. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP, LAP, functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev* 1992; 6: 439-53.
24. Carlson SG, Fawcett TW, Bartlett JD, Bernier M, Holbrook NJ. Regulation of the C/EBP-related gene *gadd 153* by glucose deprivation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4736-44.
25. Bruha A, Jousse C, Wang XZ, Ron D, Ferrara M, Fafournoux P. Amino acid limitation induces expression of CHOP, a CCAAT/enhancer binding protein-related gene, at both transcriptional and post-transcriptional levels. *J Biol Chem* 1997; 272: 17588-93.
26. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-89.
27. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR $\gamma_2$ , a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-56.
28. Hu E, Tontonoz P, Spiegelman BM. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR $\gamma$  and C/EBP $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9856-60.
29. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3410-9.
30. Altiock S, Xu M, Spiegelman BM. PPAR $\gamma$  induces cell cycle withdrawal: inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down-regulation of PP2 $\alpha$ . *Genes Dev* 1997; 11: 1987-98.
31. Klier SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehman JM. A prostaglandin J $_2$  metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83: 813-9.
32. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-deoxy-12, 14-prostaglandin J $_2$  is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR $\gamma$ . *Cell* 1995; 83: 803-12.
33. Martin G, Staels B, Guerre-Millo M, Auwerx J. Transcription, différenciation adipo-cytaire et obésité. *Med Sci* 1996; 12: 885-90.
34. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, Ellis R, Chen J, Evans RM, Spiegelman BM. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev* 1996; 10: 974-84.
35. Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauça 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; 137: 354-66.
36. Lee SST, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the  $\alpha$  isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 3012-22.
37. Amri EZ, Bonino F, Ailhaud G, Abumrad NA, Grimaldi PA. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 2367-71.
38. Weintraub H, Davis R, Tapscott SJ, Thayer M, Krause M, Benzra R, et al. The myoD gene family: nodal point during specification of the muscle cell lineage. *Science* 1991; 251: 761-6.
39. Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4753-9.
40. Kim JB, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism. *Genes Dev* 1996; 10: 1096-107.
41. Ericsson J, Jackson SM, Kim JB, Spiegelman BM, Edwards PA. Identification of glycerol-3-phosphate acyltransferase as an adipocyte determination and differentiation factor 1- and sterol regulatory element-binding protein-responsive gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 7298-305.
42. Kim JB, Sarraf P, Wright M, Yao KM, Mueller E, Solanes G, Lowell BB, Spiegelman BM. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J Clin Invest* 1998; 101: 1-9.
43. Kadesch T. Consequences of heteromeric interactions among helix-loop-helix proteins. *Cell Growth Diff* 1993; 4: 49-55.
44. Moldes M, Lasnier F, Fève B, Pairault J, Djian P. Id3 prevents differentiation of 3T3-F442A preadipose cells. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 1796-804.
45. Clarke SL, Robinson CE, Gimble JM. CCAAT/enhancer binding proteins directly modulate transcription from the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma_2$  promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 99-103.
46. Tontonoz P, Singer S, Forman BM, Sarraf P, Fletcher JA, Fletcher CDM, Brun RP, Mueller E, Altiock S, Oppenheim H, Evans RM, Spiegelman BM. Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 237-41.

## Remerciements

Le nombre de références étant limité par l'éditeur, les auteurs regrettent de ne pouvoir citer un grand nombre de travaux originaux relatifs au vaste domaine couvert par l'article. Les auteurs prient leurs aimables lecteurs de bien vouloir les en excuser et remercient l'Inserm, le Cnrs, le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, l'ARC et le GRÉG pour leur soutien financier.

### \* ABRÉVIATIONS \*

**ADD1/SREBP1**: adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1.  
**C/EBP**: CCAAT/enhancer binding protein.  
**HLH**: motif hélice-boucle-hélice.  
**Id**: inhibitors of DNA binding.  
**PPAR**: peroxisome proliferator-activated receptor.

## Summary

### Cellular and molecular aspects of adipocyte development

Cell culture models have been useful for studying adipose differentiation. They have allowed to characterize hormonal and nutritional factors that modulate adipogenesis. More recently, transcriptional factors regulating the adipocyte differentiation program have been identified, including members of the C/EBP ( $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\delta$  isoforms), PPAR ( $\gamma 2$  isoform) and HLH (Ids and ADD1/SREBP1) families. The transition between cell proliferation and differentiation is accompanied by the virtual disappearance of the antiadipogenic factor Id3. C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\delta$  emerge with a sequential pattern to promote expression of numerous adipose-specific genes, and act synergistically with PPAR $\gamma 2$  to induce and maintain the adipocyte phenotype. Otherwise, ADD1/SREBP1 preferentially transactivates a few genes of lipid metabolism. These transcriptional factors represent putative targets for new therapeutic strategies in the field of metabolic and nutritional disorders.

## TIRÉS À PART

B. Fève.

m/s n° 8-9, vol. 14, août-septembre 98

Alsace-France, 25-28 septembre / September 25-28

## Cascades de prolifération et proto-oncogènes Proliferation cascades and protooncogenes



Récepteurs et cascades prolifératives  
Receptors and proliferative cascades

Protéines kinases  
Protein kinases

Facteurs de transcription  
Transcription factors

Cyclines CDK, Rb  
CDK, Rb cyclins

AVEC L'AIDE DE  
SUPPORTED BY

INSERM  
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ  
ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE

## Hormones et Régulation Cellulaire XXIII<sup>e</sup> Symposium Européen du Mont S<sup>t</sup>-Odile

## Hormones and Cell Regulation XXIII<sup>rd</sup> European Symposium of Mont S<sup>t</sup>-Odile

### INFORMATION ET INSCRIPTION

### INFORMATION AND INSCRIPTION

Jacques E. Clusiaux, Symposium S<sup>t</sup>-Odile

INSERM, ULB, Faculté de Médecine, Campus Erasme (CP 601)

Rue de Lenoir 80B, B - 1078 Bruxelles, Belgique

Fax: (33) 32 2 555 46 55 - E-mail: jacques@ulb.ac.be

### COMITÉ SCIENTIFIQUE / SCIENTIFIC COMMITTEE

E.P. Cleeves (France)  
J.E. Drenth (Belgium)  
S. Gammeltoft (Denmark)  
B. Groner (Allemagne)  
J. Hoozeele (France)

F. Hofmann (Allemagne)  
K.F. Inoue (Russie-UR)  
M. Parker (Russie-UR)  
L.A. Pinna (Italie)

### COMITÉ D'ORGANISATION / ORGANISING COMMITTEE

Président / Chairman:  
J.E. Drenth (Belgium)

S. Gammeltoft (Denmark)  
B. Groner (Allemagne)  
L.A. Pinna (Italie)

### ORGANISATEURS LOCAUX / LOCAL ORGANISERS

M.-F. Bader (France)

F. Hader (France)

### CONFÉRENCIERS CONFIRMÉS / CONFIRMED LECTURERS

D.R. Alexander (Russie-UR)  
B. Anas (Italie)  
K. Anderson (Russie-UR)  
J. Bartak (Danemark)  
R. Bernards (Pays-Bas)  
J.L. Bos (Pays-Bas)  
P. Chambard (France)  
G.F. DiStessa (Italie)  
B. Groner (Allemagne)  
E. Gubits (Allemagne)  
K. Helle (Suède)  
P.A. Kelly (France)

E. Kremer (France)  
H. Lind (Russie-UR)  
J.R. Nevins (États-Unis)  
E. Nigg (Suisse)  
I. Korsmeyer (Suisse)  
F. Ous Dipe (Suède)  
J.-P. Thiery (France)  
G. Thomas (Suisse)  
A. Ulinski (Allemagne)  
G. Vassart (Belgique)  
R.A. Weisberg (États-Unis)  
A. Weisshofer (Allemagne)

## CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998

### INTERACTIONS ENTRE LES PARASITES ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : Protection ou pathologie ?

AUSSOIS (France) - 14-18 septembre 1998

Président :

WILSON R. Alan

University of York, Department of Biology, P.O. Box 373, UK York YO1 5YW, United Kingdom

Phone - Téléphone : + 44 1904 432 830 - Fax - Télécopie : + 44 1904 432 884

E-mail - Courriel électronique : raw3@york.ac.uk

Conférenciers :

Barrel-Netto M., Behr C., Buzoni-Gatel D., Capron A., Correa-Oliveira R., Dessein A., Dobbelaere D., Druilhe P., Dubremetz J.-F., Finkelman F., Grau G., Grecis R., Grimaud J.-A., Gross U., Hill A., Hoffman S., Hontebeyrie M., Kaslow D., Langhorne J., Louis J., Maizels R., Miller H., Milon G., Nutman T., Puijalon O., Riley E., Scott P., Sher A., Wilson R.A.