



La cholélithiase – une maladie du foie?

1^{re} partie. Pathogénèse

Christoph Jüngst, Gerd A. Kullak-Ublick

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessence

- La cholécystolithiase est l'une des pathologies les plus fréquentes dans le monde occidental, environ deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.
- Dans la pathogénèse des calculs biliaires cholestéroliques sont impliqués la sursaturation de la bile en cholestérol, un déséquilibre entre facteurs pro- et antinucléation ainsi qu'une hypomotilité de la vésicule biliaire.
- La genèse des calculs cholestéroliques est multifactorielle et résulte d'une interaction complexe entre influences environnementales et divers facteurs génétiques.
- Des mutations et polymorphismes dans lesdits «lith-genes» peuvent prédisposer à la formation de calculs cholestéroliques. Il s'agit pour l'essentiel de facteurs de transcription régulateurs, de protéines vectrices et d'enzymes du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires.
- L'explication moléculaire de la physiologie et de la physiopathologie du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires permet de développer de nouvelles thérapies et options de prévention sélectives des calculs cholestéroliques.

Summary

Gallstones – a hepatic disorder? Part 1. Pathogenesis

- *Cholecystolithiasis is one of the commonest disorders in the Western world with a prevalence in females some two to three times higher than in males.*
- *The pathogenesis of cholesterol gallstones embraces supersaturation of bile with cholesterol, disturbed balance between pro- and antinucleation factors and the presence of gallbladder hypomotility.*
- *Cholesterol gallstones arise multifactorially from the complex interaction of environmental influences and various genetic factors.*
- *Mutations and polymorphisms in so-called “lith genes” may predispose subjects to gallstone formation. Chiefly involved are regulatory transcription factors, transport proteins and enzymes of cholesterol and bile acid metabolism.*
- *Molecular clarification of the physiology and pathophysiology of cholesterol and bile acid metabolism may help to develop new selective therapies and approaches to prevention of cholesterol stone formation.*

Introduction

La cholécystolithiase est l'une des pathologies les plus fréquentes dans le monde occidental, environ deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Sa prévalence augmente avec l'âge: 20% des femmes et 10% des hommes de plus de 40 ans sont porteurs de calculs biliaires. La première partie de cette

revue sur la cholécystolithiase présente l'état actuel des connaissances de sa pathogénèse, y compris de ses causes génétiques, ainsi que de nouvelles options pour sa prévention et son traitement. La seconde partie, à paraître dans le prochain numéro du Forum Médical Suisse, parlera de la symptomatologie clinique, des complications potentielles, du diagnostic et du traitement.

Pathogénèse

Les calculs biliaires sont des concrétions cristallines dans le système biliaire, composées d'éléments normaux ou atypiques de la bile. Plus de 80% des calculs biliaires sont de type soit cholestérolique soit mixte, les autres étant en général des calculs pigmentaires bruns ou noirs. Les calculs cholestéroliques se composent à plus de 50% de cholestérol monohydraté et d'un mélange de sels de calcium, pigments biliaires,

Abréviations

ABC	ATP-binding cassette transporter
ApoE	Apolipoprotéine E
BSEP	bile salt export pump
CETP	Cholestérol ester transfer protein
CH	Cholestérol
CHE	Cholestérol ester
ChyR	Remnants de chylomicrons
CYP7A1	Cholestérol-7 α -hydroxylase
GS	Acides biliaires
FXR	farnesoid X receptor
HDL	high density lipoproteins
HMG-CoAR	HMG-CoA-réductase
LCAT	Lécithine-cholestérol-acyl-transférase
LDL	low density lipoproteins
LDLR	Récepteur des LDL
LPAC	low phospholipid-associated cholelithiasis
LRP	LDL-receptor-related protein
LXR	liver X receptor
MDR	multidrug resistance-3 P-glycoprotein
MRP	multidrug-resistance-associated protein
OA ⁻	anions organiques
PC	Phosphatidylcholine
PL	Phospholipides
PXR	pregnane X receptor
RXR	retinoid X receptor
SR-BI	scavenger receptor class B type I
SXR	steroid X receptor
UDCA	Acide ursodésoxycholique
VLDL	very low density lipoproteins

protéines et acides gras. Les calculs mixtes contiennent 10–50% de cholestérol, les pigmentaires moins de 10%.

Calculs cholestéroliques

Les calculs cholestéroliques résultent d'une perturbation de l'homéostasie biliaire du cholestérol. Toute une série de facteurs de risque indépendants ont pu être identifiés (tab. 1 [4]). Les trois facteurs pathogénétiques les plus importants sont la sursaturation de la bile en cholestérol, un déséquilibre entre facteurs pro- et anti-nucléation et une hypomotilité de la vésicule biliaire [1].

Le cholestérol, très peu hydrosoluble, est sécrété par le foie dans la bile avec de la phosphatidylcholine sous forme de vésicules unilamellaires. Ces vésicules sont thermodynamiquement métastables et peuvent être transformées pendant leur transport dans les voies biliaires et à l'intérieur de la vésicule en micelles mixtes stables par les acides biliaires. S'il y a dans la bile plus de molécules de cholestérol que ne peuvent incorporer les micelles mixtes, il y a sursaturation de la bile en cholestérol et formation de vésicules multilamellaires riches en cholestérol (cristaux liquides). Ces vésicules thermodynamiquement instables peuvent précipiter en cristaux de cholestérol monohydraté, précurseurs obligatoires des calculs cholestéroliques (fig. 1 [4]). La cause de la sursaturation de la bile en cholestérol est surtout l'hypersécrétion de cholestérol, une hyposécrétion de phospholipides et d'acides biliaires est par contre rare. La sécrétion excessive de cholestérol par le foie dans la bile peut en principe résulter d'une résorption intestinale accrue, d'une captation hépatique et d'une biosynthèse de cholestérol accrues, d'une diminution de la capacité de stockage d'esters cholestéroliques dans le foie ou d'une baisse de la dégradation du cholestérol en acides biliaires.

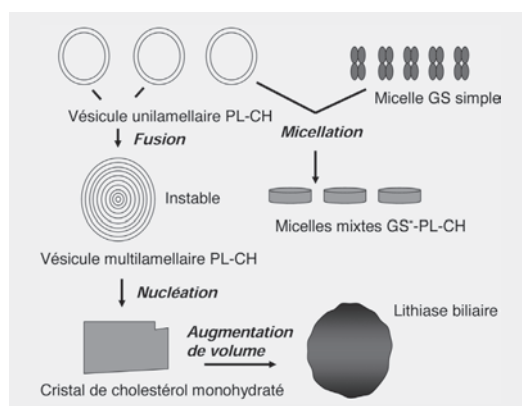


Figure 1
Vecteurs du cholestérol dans la bile et formation de calculs cholestéroliques (modifié d'après Paumgartner et al. [1]).

Tableau 1. Facteurs de risque de cholélithiase.

Obésité
Perte pondérale rapide
Taux bas de cholestérol HDL
Sexe féminin
Grossesse
Œstrogénothérapie
Age avancé
Traitement par fibrates
Hypomotilité de la vésicule biliaire en cas de
alimentation parentérale prolongée
jeûne
lésion médullaire
inactivité
traitement par octréotide
Régime hypercalorique riche en graisses
Résection ou pathologie de l'iléon terminal
Diabète
Appartenance ethnique

La cristallisation du cholestérol est favorisée par la présence de certaines protéines promotrices, surtout des monomères de mucine, pouvant agir comme des noyaux de nucléation hétérogènes. La mucine se compose de glycoprotéines de haut poids moléculaire, peu solubles, sécrétées par les cellules épithéliales biliaires. Le gel de mucine sur la paroi vésiculaire forme une matrice pour la nucléation des cristaux de cholestérol et pour l'augmentation de volume des calculs biliaires (fig. 2 [4]). À côté des protéines favorisant la nucléation telles que la mucine, il existe également des facteurs antinucléation tels que les apolipoprotéines A1 et A2, dont le rôle dans la cristallisation du cholestérol *in vivo* n'est pas encore parfaitement établi.

Un autre mécanisme important favorisant la formation des calculs biliaires est une stagnation de la bile en raison d'une hypomotilité de la paroi

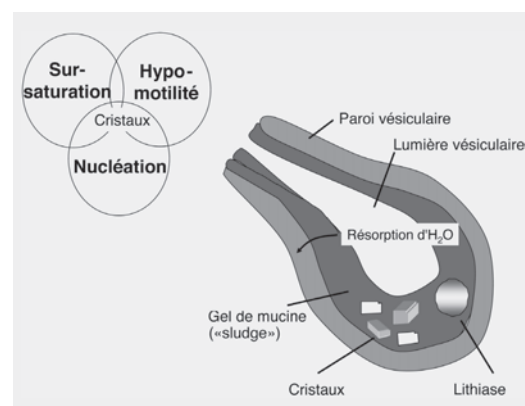


Figure 2
Formation d'un calcul cholestérolique par nucléation de cristaux de cholestérol dans le gel de mucine de la paroi vésiculaire.

vésiculaire, présente chez plus de 70% des patients lithiasiques. Avec une contraction énergique, les cristaux de cholestérol monohydraté peuvent être éliminés dans le duodénum par le cholédoque. La contraction de la paroi vésiculaire sous l'effet de la cholécystokinine est perturbée par l'accumulation de molécules de cholestérol qui rigidifient les membranes des myocytes [2].

Calculs pigmentaires

Ce sont surtout les personnes très âgées et les personnes en Afrique et en Asie qui sont porteuses de calculs pigmentaires noirs. Ils sont essentiellement composés de sels de calcium amorphes, de bilirubine non conjuguée mono-anionique, de même que de carbonate et de phosphate de calcium. La condition nécessaire à la formation des calculs pigmentaires est une sécrétion accrue de bilirubine conjuguée dans la bile, où elle est scindée. Une hypersécrétion de bilirubine se voit dans l'hémolyse, les importants hématomes ou une érythropoïèse inefficace. Les syndromes avec pertes d'acides biliaires, comme la maladie de Crohn ou un status après résection iléo-cæcale, provoquent, suite à l'excès d'acides biliaires parvenant dans le côlon proximal, une meilleure solubilité, une résorption plus importante et un meilleur cycle entérohépatique de la bilirubine [3]. Une baisse de la capacité de conjugaison, par exemple dans la cirrhose, provoque une hypersécrétion de bilirubine non conjuguée. Les calculs pigmentaires bruns se rencontrent fréquemment dans les infections des voies biliaires et dans la stase biliaire, situations pouvant provoquer une précipitation de bilirubinate avec d'autres substances organiques dans les voies biliaires. En Asie du Sud-Est, aussi les infections parasitaires, par ex. à *Ascaris lumbricoides*, sont responsables de calculs pigmentaires bruns.

Nouvelles connaissances sur la formation des calculs biliaires et les options thérapeutiques

Métabolisme du cholestérol

L'hypersécrétion de cholestérol par les hépatocytes dans la bile joue un rôle central dans la formation des calculs cholestéroliques. Elle peut en principe être considérée comme un trouble de l'homéostasie du cholestérol et se rencontre en cas de résorption intestinale accrue, d'hypercaptation ou de synthèse hépatique augmentée, d'une capacité réduite du foie à stocker les esters de cholestérol ou d'une diminution de la dégradation du cholestérol en acides biliaires. Les différents régulateurs, transporteurs et enzymes du métabolisme du cholestérol pourraient donc influencer la sécrétion biliaire de cholestérol et de ce fait, la formation de calculs cholestéroliques.

Transport du cholestérol dans l'hépatocyte

Seulement 20% du cholestérol sécrété dans la bile est néosynthétisé dans le foie. L'essentiel, provenant de l'alimentation, est résorbé par l'intestin et extrait des tissus périphériques pour être transporté dans le foie. Le cholestérol excédentaire des tissus périphériques est transporté dans les hépatocytes par les high density lipoproteins (HDL), selon le mode de transport dit «reverse» du cholestérol. La lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT) estérifie le cholestérol libre en particules de HDL, qui peuvent alors être captées par l'hépatocyte, essentiellement de manière sélective par le scavenger receptor class B type I (SR-BI) (fig. 3). Une seconde possibilité est le transfert des esters de cholestérol des HDL vers les LDL (low density lipoproteins) et VLDL (very low density lipoproteins) en échange de triglycérides, par les protéines de transfert des esters de cholestérol (CETP), et la captation hépatique par le récepteur des LDL.

Les VLDL, riches en triglycérides, sont produites dans l'hépatocyte à partir de triglycérides, cholestérol et apolipoprotéines, et elles transportent les triglycérides dans les tissus périphériques. Après avoir libéré leurs triglycérides, elles sont transformées en LDL par les lipases hépatiques, qui transportent le cholestérol dans les tissus périphériques ou les hépatocytes. L'endocytose du cholestérol LDL se fait par le récepteur des LDL (récepteur des apolipoprotéines B/E). Les apolipoprotéines sont des éléments des particules de lipoprotéines, et servent de molécules de reconnaissance pour les récepteurs membranaires contrôlant la captation des particules de lipoprotéines.

Les lipides résorbés par l'intestin sont transportés par les chylomicrons dans les tissus périphériques, dont les muscles et le tissu adipeux. Après la libération des triglycérides, lesdits remnants de chylomicrons, riches en cholestérol, peuvent être captés par l'hépatocyte par le récep-

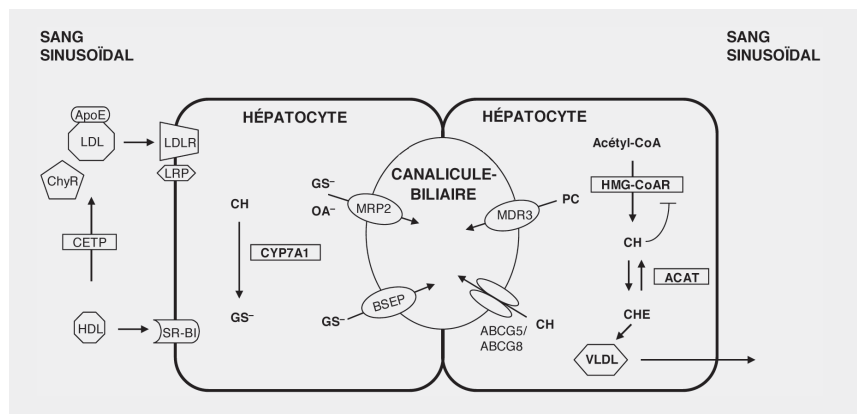


Figure 3
Captation de cholestérol dans l'hépatocyte, métabolisme intrahépatique du cholestérol et sécrétion biliaire canaliculaire.

teur des LDL ou la LDL-receptor-related protein (LRP).

Le cholestérol entré dans les hépatocytes par les HDL est la principale source du cholestérol sécrété dans la bile. La corrélation négative entre formation de calculs biliaires et concentration sérique de HDL permet donc de supposer une relation entre augmentation du reverse-transport du cholestérol et catabolisme hépatique des HDL d'une part, et de l'autre formation de calculs cholestéroliques. Des études épidémiologiques ont déjà identifié une concentration sérique basse de HDL comme facteur de risque indépendant de cholélithiase. Un rôle déterminant pourrait revenir au récepteur de captation SR-BI, car dans plusieurs modèles animaux il a été possible de démontrer une relation entre hyperexpression du SR-BI, transport accru du cholestérol issu des HDL sériques dans la bile et concentration accrue de cholestérol dans la bile [4]. Le gène codant pour le SR-BI est donc un gène à risque de calculs cholestéroliques.

Métabolisme intrahépatique du cholestérol

Le cholestérol internalisé bloque la synthèse intracellulaire de cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA-réductase, enzyme clé de la synthèse du cholestérol, dans le sens d'un mécanisme de feed-back négatif (fig. 3). Toute nouvelle captation de cholestérol est empêchée par l'inhibition de la synthèse de récepteurs des LDL. Après estérification, le cholestérol peut être incorporé dans les particules de VLDL ou être stocké sous forme d'ester. La plus grande partie est utilisée pour la synthèse d'acides biliaires. L'étape qui en détermine la rapidité est l'hydroxylation de l'anneau stéroïdien en C7 par la cholestérol-7 α -hydroxylase (CYP7A1). Les acides biliaires, et, en quantités infimes, le cholestérol libre et ses esters, sont sécrétés dans la bile à travers la membrane canaliculaire.

Sécrétion biliaire

La sécrétion biliaire des hépatocytes au travers de la membrane canaliculaire est contrôlée par la famille des transporteurs ABC (fig. 3). Les acides biliaires sont sécrétés dans la bile par la bile salt export pump (BSEP/ABCB11) avec d'autres anions conjugués tels que la bilirubine par le MRP2 (ABCC2). Le phospholipide phosphatidylcholine (lécithine) est transloqué par le transporteur ABCB4 (MDR3) dans la bile canaliculaire. Le cholestérol est sécrété dans la bile par un hétérodimère composé de deux semi-transporteurs ABCG5 et ABCG8.

Régulation

La régulation complexe du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires se fait essentiellement par des récepteurs nucléaires [5, 6]. Ces récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription contrôlant l'expression des gènes cibles après activation par liaison à des ligands comme hétérodimères, avec le retinoid X receptor (RXR). Sont par exemple impliqués dans la régulation du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires le farnesoid X receptor (FXR), le pregnane X receptor (PXR)/steroid X receptor (SXR) et le liver X receptor (LXR) (fig. 4 [6]).

Etiologies génétiques de la formation des calculs cholestéroliques

Des études épidémiologiques ont déjà montré que des facteurs génétiques sont impliqués dans la formation des calculs cholestéroliques. D'autres études auprès de collectifs humains et sur des modèles animaux ont pu montrer les éventuelles causes génétiques de la formation des calculs biliaires, surtout par modifications des gènes du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires.

Etudes épidémiologiques

La prévalence des pathologies sur cholélithiase est plus élevée dans la plupart des pays européens et aux Etats-Unis qu'en Afrique et en Asie, mais des facteurs exogènes, l'alimentation par exemple, jouent aussi leur rôle. 50% environ des Indiens Pima nord-américains sont porteurs de calculs cholestéroliques, malgré le fait que leur alimentation ne soit pas sensiblement différente de celle de la population moyenne. Des «gènes de survie», ou «thrifty genes», pourraient éventuellement jouer un rôle dans ce risque accru de cholélithiase, gènes qui ont conféré un avantage en matière de survie à la population indienne lors de sa migration sur le continent nord-américain [7].

Etudes de familles et de jumeaux

Dans les études des familles de personnes atteintes, il y a eu quatre à cinq fois plus de pathologies lithiasiques que dans les familles témoins. Une étude suédoise sur des jumeaux récemment

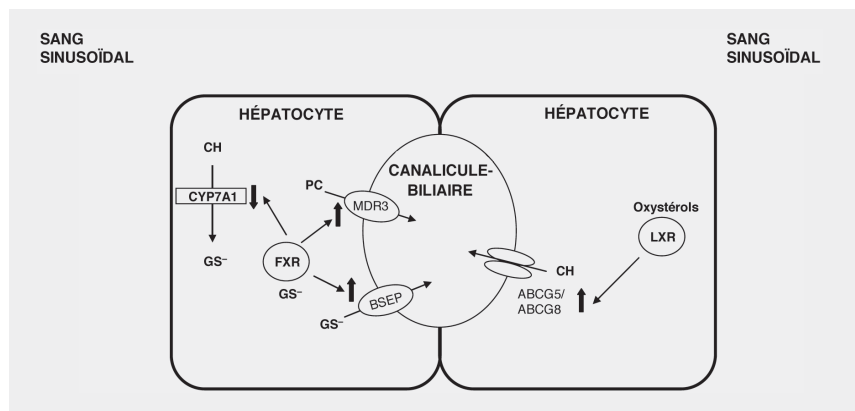


Figure 4
Régulation du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires par les récepteurs nucléaires.

publiée a trouvé une concordance de l'incidence des calculs biliaires de 12% chez les homozygotes et de 6% chez les dizygotes [8]. L'importance de l'arrière-plan génétique pour la formation de calculs biliaires a été calculée à 25% sur un modèle mathématique, 75% étant imputable à des facteurs environnementaux.

Défauts géniques isolés et cholélithiase

Quelques variantes génétiques isolées ont jusqu'ici pu être identifiées comme prédisposant à la formation de calculs biliaires dans un petit collectif de patients.

Chez des patients jeunes ayant une cholécystolithiase symptomatique récidivante et un «sludge» intrahépatique, ou microlithiase, des mutations nonsense et missense du gène *ABCB4*, dont le produit génique MDR3 transloque le phospholipide biliaire phosphatidylcholine dans la bile canaliculaire ont été découvertes [9]. Comme la concentration biliaire de phospholipides est nettement diminuée, cette forme est également appelée «low phospholipid-associated cholelithiasis» (syndrome LPAC). Les mutations *ABCB4* homozygotes, provoquant une absence complète de cette protéine, résultent en une cholestase intrahépatique progressive familiale de type 3 et s'accompagnent d'une cirrhose hépatique de la petite enfance.

Les mutations homozygotes du gène *CYP7A1*, dont le produit génique catalyse l'étape déterminant la rapidité de la synthèse classique d'acides biliaires, provoquent une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie et sont donc associées à une incidence accrue de cholélithiase [7]. Les mutations du transporteur d'acides biliaires iléal ASBT (gène *SLC10A2*) peuvent donner lieu à une malabsorption des acides biliaires dans l'iléon terminal, ce qui fait qu'ils se retrouvent en excès dans le côlon. Tout comme dans les syndromes de malabsorption des acides biliaires d'autres étiologies, la résorption de la bilirubine non conjuguée est augmentée, ce qui fait que davantage de bilirubine est excrétée dans la bile, favorisant ainsi la formation de calculs pigmentaires. Des mutations du gène du récepteur de la cholécystokinine A sont éventuellement associées à la cholélithiase par la baisse de la motilité de la vésicule.

Cholécystolithiases polygéniques

Pour reconnaître les gènes «lithogènes» (ou «lith-genes») prédisposant aux calculs biliaires, d'importantes études ont été effectuées sur des souris consanguines. Des souris AKR, résistantes à la cholélithiase, même sous régime lithogène, ont été comparées à des souris C57L, sensibles à ce type de lithiase. Les analyses de couplage ont permis d'identifier et de localiser des gènes physiopathologiquement importants pour les calculs biliaires dans les différentes souches consanguines, ou «quantitative trait loci»,

qui ont livré une carte murine des lithiases avec loci lithogènes [10]. Plus de 20 lith-loci avec plusieurs gènes candidats ont été identifiés, dont notamment ceux des protéines vectrices hépatocellulaires, des enzymes de l'homéostasie du cholestérol et des récepteurs nucléaires, prédisposant aux calculs cholestéroliques. D'autres études devront encore préciser dans quelle mesure ces connaissances chez les souris peuvent être transposées sur le risque génétique pour l'être humain.

Etudes d'association chez l'humain

Les études d'association chez l'humain doivent tenter de découvrir une relation directe entre phénotype lithiase biliaire et gènes. Les polymorphismes des isoformes de l'apolipoprotéine E (ApoE) ont été très souvent étudiés. L'ApoE, composante des LDL et VLDL et ligand pour le récepteur des LDL et la LRP, est très importante pour la captation intracellulaire de ces lipoprotéines. Ses différentes isoformes ont une affinité variable pour les récepteurs et donnent donc une captation intracellulaire plus ou moins importante de lipoprotéines. D'anciennes études ont montré une association entre l'allèle ApoE4 et la cholélithiase cholestérolique, mais d'autres ne sont pas parvenues à confirmer ce résultat [7]. Une explication plausible de cette association avec les polymorphismes ApoE4 pourrait être l'augmentation de la captation hépatique de cholestérol à partir des chylomicrons, en présence de l'isoforme ApoE4. Les isoformes ApoE2 ne font pas courir un risque accru de cholélithiase.

Une étude de cohorte finnoise a montré une association entre les polymorphismes du gène CETP (protéine de transfert des esters du cholestérol) et des concentrations de HDL basses et de VLDL augmentées, de même qu'avec la prévalence des calculs biliaires [11].

Des études sur des souris consanguines montrent une relation entre les polymorphismes du transporteur canaliculaire de cholestérol *ABCG5/G8* et la formation de calculs cholestéroliques [12]. Elles ont également identifié le récepteur nucléaire FXR, qui contrôle notamment la synthèse des acides biliaires, comme facteur de risque génétique potentiel des lithiases biliaires. Les dernières études semblent confirmer l'association entre polymorphismes *ABCG5/G8* et risque accru de calculs biliaires, dans des populations humaines également [13].

Résumé et perspectives

Les étiologies de la cholélithiase cholestérolique sont multifactorielles, il y a probablement dans la plupart des cas une interaction complexe entre facteurs environnementaux et génétiques. L'hypersecretion de cholestérol dans la bile joue un rôle décisif. Les facteurs perturbant l'homéosta-

sie du cholestérol sont donc particulièrement intéressants pour la physiopathologie des lithiases cholestéroliques. Des études épidémiologiques d'association chez l'humain (familles, jumeaux), de même que l'expérimentation animale ont permis de découvrir quelques gènes «lithogènes». Des mutations et polymorphismes d'enzymes de la synthèse et du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires, de même que de la synthèse de protéines vectrices du cholestérol ont été identifiés. Des mutations du gène *ABCB4*, codant pour le transporteur canalulaire des phospholipides, ont pu être identifiées comme facteur étiologique dans un petit sous-groupe de patients souffrant de cholécystolithiase cholestérolique et de sludge intrahépatique. L'identification des patients ayant un syndrome dit LPAC a son importance, car ils peuvent profiter d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique (UDCA). D'autres études sont nécessaires pour juger de l'importance d'autres polymorphismes, par exemple

celui du transporteur canalulaire du cholestérol *ABCG5/G8*. L'inhibition de la résorption intestinale du cholestérol, par exemple par l'ézétimibe, est déjà exploitée comme principe thérapeutique dans l'hypercholestérolémie. Nul ne peut dire dans quelle mesure cela pourrait être une prévention (secondaire) des calculs cholestéroliques. Des ligands synthétiques du récepteur nucléaire LXR, qui induit l'expression de la pompe du cholestérol *ABCG5/G8* dans les cellules épithéliales intestinales, pourraient également être utilisés pour abaisser la résorption intestinale du cholestérol. Avec des connaissances toujours plus détaillées de la physiologie et de la physiopathologie de l'homéostasie du cholestérol et des acides biliaires, l'avenir de la recherche sur la cholélithiase réside dans le développement de nouvelles options de traitement et de prévention.

La 2^e partie de cet article sur la *clinique* et le *traitement* de la cholélithiase sera publiée dans le prochain numéro du Forum Médical Suisse.

Références

- 1 Paumgartner G, Sauerbruch T. Gallstones: pathogenesis. *Lancet*. 1991;338:1117-21.
- 2 Wang DQ, Zhang L, Wang HH. High cholesterol absorption efficiency and rapid biliary secretion of chylomicron remnant cholesterol enhance cholelithogenesis in gallstone-susceptible mice. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1733:90-9.
- 3 Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, Groen AK, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;116:1420-7.
- 4 Zanolungo S, Rigotti A, Nervi F. Hepatic cholesterol transport from plasma into bile: implications for gallstone disease. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:279-86.
- 5 Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*. 2004;126:322-42.
- 6 Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2005;433:397-412.
- 7 Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:423-33.
- 8 Katsika D, Grijbovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology*. 2005;41:1138-43.
- 9 Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*. 2001;120:1459-67.
- 10 Lyons MA, Wittenburg H. Cholesterol gallstone susceptibility loci: a mouse map, candidate gene evaluation, and guide to human LITH genes. *Gastroenterology*. 2006;131:1943-70.
- 11 Juvonen T, Savolainen MJ, Kairaluoma MI, Lajunen LH, Humphries SE, Kesaniemi YA. Polymorphisms at the apoB, apoA-I, and cholesteryl ester transfer protein gene loci in patients with gallbladder disease. *J Lipid Res*. 1995;36:804-12.
- 12 Wittenburg H, Lyons MA, Li R, Churchill GA, Carey MC, Paigen B. FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice. *Gastroenterology*. 2003;125:868-81.
- 13 Acalovschi M, Ciocan A, Mostean O, Tirziu S, Chiorean E, Keppeler H, Schirin-Sokhan R, et al. Are plasma lipid levels related to ABCG5/ABCG8 polymorphisms? A preliminary study in siblings with gallstones. *Eur J Intern Med*. 2006;17:490-4.

Correspondance:
 Prof. Gerd A. Kullak-Ublick
 Klinik für Klinische
 Pharmakologie und Toxikologie
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
gerd.kullak@usz.ch