

Résistances aux hormones stéroïdes : physiologie et pathologie

Pathophysiology of Steroid Resistance Syndrome

N. Ramos^{a,*}, M. Lombès^a

^aINSERM Unité 1185, Faculté de Médecine Paris-Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin Bicêtre, France

Résumé

Les syndromes de résistance aux hormones stéroïdes (aldostérone, cortisol, estrogènes, androgènes) sont relativement rares, l'insensibilité aux androgènes étant le syndrome le plus largement décrit. La résistance à un stéroïde donné se caractérise par une élévation des concentrations d'hormones stéroïdes correspondantes circulantes, secondaire à un défaut de signalisation et souvent une diminution du rétrocontrôle négatif, associée à l'absence de signes cliniques spécifiques relatifs à cet excès. Ce défaut de signalisation est généralement en lien avec des anomalies des récepteurs stéroïdiens. De nombreuses mutations faux-sens ou non-sens, ainsi que des délétions ont été décrites sur les différents types de récepteurs, à l'exception du récepteur de la progestérone. Le nombre de mutations identifiées est très variable selon le récepteur concerné, seules 3 mutations sont décrites pour le récepteur des estrogènes alors que plus de 500 l'ont été pour le récepteur des androgènes. Des anomalies d'autres facteurs impliqués dans la signalisation hormonale, notamment les protéines chaperonnes ou les co-régulateurs transcriptionnels, pourraient aussi rendre compte des résistances aux hormones stéroïdes. Le traitement reste essentiellement symptomatique ; il n'existe à ce jour aucune stratégie pharmacologique permettant de rétablir la signalisation hormonale défaillante. L'identification de ces syndromes et leur caractérisation clinico-biologique devraient faciliter une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les défauts de signalisation des hormones stéroïdes, afin d'envisager de nouvelles options thérapeutiques.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Steroid resistance syndrome (mineralocorticoids, glucocorticoids, estrogens, androgens) is a rare clinical disorder, androgen insensitivity syndrome being the most commonly described. Resistance syndromes are characterized by elevated steroid hormone levels, secondary to an impaired signal transduction and a lack of negative feedback, without any specific clinical signs of steroid excess. In most cases, steroid hormone resistance is generally caused by steroid receptor mutations. Several nonsense and missense mutations or deletions have already been described for all steroid receptors, except for the progesterone receptor. The number of reported mutations is extremely variable, depending on the steroid receptor, ranging from 3 for the estrogen receptor to more than 500 for the androgen receptor. Loss of function of others factors implicated on the steroid hormone signaling pathway, such as molecular chaperones or coactivators, might also be involved in the pathogenesis of steroid resistance. Therapy is essentially symptomatic, there is currently no pharmacological strategy enabling restoration of the impaired hormone signaling pathway. Identification of steroid resistance syndrome and their characterization should allow a better understanding of underlying molecular defects, opening new avenues for the development of novel alternative options for the disease management.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Syndrome de résistance ; Hormone stéroïde ; Récepteur nucléaire ; Mutation

Keywords: Resistance Syndrome; Steroid Hormone; Nuclear Receptor; Mutation

Avant-propos

Les hormones stéroïdes, dérivées du cholestérol, régulent une grande variété de processus physiologiques de la vie foetale à l'âge adulte [1]. Elles sont impliquées dans les fonctions de reproduction, la croissance, l'immunité, l'inflammation et participent à l'homéostasie glucidique, lipidique et hydro-sodée. On distingue les stéroïdes d'origine surréna-

lienne : les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes principalement, et les stéroïdes sexuels : estrogènes, progestérone et androgènes [2].

La découverte et la purification des hormones stéroïdes a débuté dans les années 1930 [3, 4], travaux récompensés par de nombreux prix Nobel, prix Nobel de chimie en 1939 attribué à A. Butenandt pour ses travaux sur les hormones sexuelles,

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nelly.ramos@u-psud.fr (N. Ramos).

prix Nobel de médecine et de physiologie en 1950 attribué à Kendall, Reichstein et Hensch pour leurs travaux sur les hormones corticosurréaliennes. Cinquante ans plus tard, l'identification et le clonage d'enzymes clés de la stéroïdogénèse aboutira à une meilleure compréhension de la biosynthèse stéroïdienne [2]. Une autre avancée considérable aura lieu dans les années 1980 : la purification et le clonage moléculaire des récepteurs stéroïdiens, apport majeur dans la caractérisation des mécanismes d'action des hormones stéroïdes [5]. Cette revue portera sur la description des syndromes de résistance aux hormones stéroïdes, les mécanismes moléculaires impliqués et les moyens thérapeutiques actuellement disponibles ; avec les données récentes présentées notamment au congrès Annuel de l'Endocrine Society qui s'est tenu à Boston en avril 2016.

1. Introduction

1.1. La Stéroïdogénèse

La stéroïdogénèse est un processus complexe aboutissant à la biosynthèse des différentes hormones stéroïdes à partir d'un précurseur commun, le cholestérol. Les lipoprotéines circulantes LDLs sont la principale source de cholestérol intracellulaire. La liaison au récepteur membranaire LDL-R permet son internalisation et la libération des esters de cholestérol dans la cellule [1]. Le cholestérol est ensuite transporté de la membrane externe à la membrane interne mitochondriale par la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein) [6]. Dans la mitochondrie, le cholestérol est converti en prégnénolone par l'enzyme CYP11A1 (p450_{sc}), première étape limitante et hormono-réglée, commune à tous les tissus stéroïdogènes [7].

Des réactions enzymatiques en chaîne, cellule-spécifiques et zone-dépendantes, vont ensuite permettre la biosynthèse des hormones stéroïdes par le cortex surrénalien (minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et androgènes) [8], les cellules de Leydig (androgènes) [9], l'ovaire (estrogènes, progestérone) [10, 11] et aussi par le placenta [12].

Deux grandes familles enzymatiques sont impliquées dans la stéroïdogénèse : les cytochromes p450 (CYPs) et les hydroxystéroïde-déshydrogénases (HSD) [1]. Des déficits enzymatiques partiels ou complets ont été largement décrits à toutes les étapes de la stéroïdogénèse. Parmi les plus fréquents, on retrouve le déficit en 21-hydroxylase (CYP21A2), principale cause d'hyperplasie congénitale des surrénales, caractérisé par un défaut de production de glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes [8]. Le déficit en aromatasé (CYP19), enzyme clé permettant la conversion des androgènes en estrogènes, est responsable d'anomalies de la différenciation sexuelle chez les sujets 46,XX et d'un défaut de soudure des cartilages de croissance chez l'homme [13]. L'enzyme 5- α réductase (SRD5A2) permet la conversion de testostérone en dihydrotestostérone, androgène biologiquement le plus actif. Le déficit en 5- α réductase est ainsi responsable de troubles de la différenciation sexuelle chez les sujets 46,XY, secondaires au déficit en androgènes [14].

1.2. Récepteurs nucléaires : structure et mécanisme d'action

Les hormones stéroïdes sont libérées dans la circulation et complexées ou non à des protéines de transport spécifiques : la corticostéroïd-binding globulin (CBG), la sex hormone-binding globulin (SHBG), l'albumine et la pré-albumine. Seule la fraction libre est biologiquement active [15]. Au niveau des cellules cibles, leur action est relayée par les récepteurs nucléaires, facteurs de transcription qui régulent l'expression des gènes (Fig. 1).

Les récepteurs des hormones stéroïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires et présentent une homologie de structure très conservée entre les espèces. Ils sont constitués de trois domaines principaux : le domaine N-terminal (NTD) qui contient le domaine de transactivation AF-1, le domaine de liaison à l'ADN (DBD) composé de deux doigts de zinc et le domaine de liaison du ligand (LBD) qui contient le domaine de transactivation AF-2 [16, 17].

Le récepteur des glucocorticoïdes (GR) humain est codé par le gène *NR3C1* situé sur le chromosome 5 et le récepteur des minéralocorticoïdes (MR) par le gène *NR3C2* situé sur le chromosome 4. Schématiquement, ils sont constitués de 10 exons, l'exon 1 contient les sites d'initiation de la transcription et n'est pas traduit, l'exon 2 code pour le NTD, les exons 3 et 4 pour le LBD et les derniers exons pour le LBD [18, 19]. Il existe 2 récepteurs des estrogènes (ER α et ER β) codés respectivement par les gènes *ESR1* sur le chromosome 6 et *ESR2* sur le chromosome 14. Le récepteur des androgènes (AR) est codé par *NR3C4* situé sur le chromosome X et le récepteur de la progestérone (PR) codé par *NR3C3* situé sur le chromosome 11. Les récepteurs des hormones sexuelles sont constitués de 8 exons, l'exon 1 codant pour le NTD, les exons 2 et 3 pour le DBD et les exons 4 à 8 pour le LBD [20]. L'épissage alternatif de ces différents gènes conduit à la formation de plusieurs isoformes pour un même type de récepteur et/ou plusieurs variants protéiques [10, 20–22].

En l'absence de ligand, les récepteurs nucléaires sont principalement localisés dans le cytoplasme, complexés aux protéines chaperonnes. Les hormones stéroïdes diffusent de façon passive, ou par transport facilité, au travers des membranes cellulaires et se lient aux récepteurs stéroïdiens. La liaison spécifique d'une hormone à son récepteur entraîne le changement conformationnel de celui-ci, la dissociation des protéines chaperonnes et son transfert vers le compartiment nucléaire. Les récepteurs stéroïdiens s'homodimérisent puis se lient aux séquences régulatrices des gènes les « Hormone Response Elements » HRE, recrutent des co-régulateurs transcriptionnels (coactivateurs ou corépresseurs) et la machinerie transcriptionnelle contenant l'ARN polymérase II afin d'initier la transcription de gènes cibles. Ils peuvent aussi interagir sous forme de monomères avec d'autres facteurs de transcription (STATs, NF- κ B, AP-1, SP-1...) et moduler leur activité [10, 21].

Les hormones stéroïdes agissent principalement par voie génomique, mais il existe un mode d'action non génomique rapide faisant intervenir des récepteurs membranaires. Le

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5654426>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5654426>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)