Journal de la Société de Biologie, 193 (4), 375-380 (1999)

Glucocorticoïdes et protéines de la phase aiguë

par Françoise Russo-Marie

ICGM-INSERM U 332, 22, rue Méchain, 75014 Paris.
Tél. : 1-40-46-04-11. Fax : 1-40-51-77-49. E-mail : "russo@cochin.inserm.fr"

Reçu le 1er septembre 1999

RÉSUMÉ

Les glucocorticoïdes comme les protéines de la phase aiguë participent à la défense non spécifique de l'hôte et au maintien de l'homéostasie et de l'intégrité de l'organisme. Tous deux voient leurs taux endogènes augmenter lors des réactions de défense. Les glucocorticoïdes possèdent aussi des effets physiologiques et, en cela, partagent des mécanismes moléculaires identiques à ceux de la superfamille des hormones stéroïdes. Néanmoins, lors de leur implication dans la défense de l'hôte, les glucocorticoïdes vont, conjointement avec les médiateurs de l'inflammation, cytokines et autres médiateurs, adopter de nouvelles voies de signalisation pour participer à cette défense. C'est ainsi qu'ils vont participer au contrôle positif ou négatif de médiateurs de l'inflammation et plus particulièrement à la production des protéines de la phase aiguë avec l'interleukine 6, l'interleukine 1 et le TNFα.

SUMMARY Glucocorticoids and acute phase proteins

Glucocorticoids as well as acute phase proteins participate in non-specific host defence as well as in restoring host integrity after injury. Plasma levels of both compounds augment during the inflammatory reaction. However, glucocorticoids also have physiological effects that share similar molecular mechanisms with the family of steroids. During the inflammatory reaction, and for participating in host defence, glucocorticoids, together with augmented cytokines, use new signalling pathways. In doing so, they participate in the positive or negative control of inflammatory mediator synthesis. For example, they induce the synthesis of acute phase proteins in synergy with interleukin 6, interleukin 1 and TNFα.

INTRODUCTION

Les glucocorticoïdes (GC) sont des médicaments anti-inflammatoires de découverte et d'utilisation récente. Comme pour de nombreux médicaments, leur découverte a été relativement fortuite. Mais, alors que la plupart des autres médicaments n'ont pas leur équivalent parmi les molécules endogènes, les glucocorticoïdes sont aussi des hormones circulantes formées au niveau des surrénales, nécessaires au maintien de la vie et à la défense de l'hôte. Médicament anti-inflammatoire ou hormone de régulation physiologique, ce paradoxe est resté longtemps mystérieux, mais les progrès de la biologie moderne ont permis en partie de le résoudre.

Les protéines de la phase aiguë (PPA) sont des protéines circulantes dont le taux augmente de manière significative lors de la « réaction de la phase aiguë », survenant immédiatement après une agression de l'organisme par une blessure, un traumatisme ou une infection par un agent pathogène. Les PPA participent de manière importante à la défense de l'hôte.

Quelles sont les relations existant entre les GC et les PPA, tous deux indispensables à la défense de l'hôte et au maintien de son intégrité ?

LES GLUCOCORTICOÏDES

Les GC sont des hormones circulantes régulées par des hormones sécrétées au niveau du système hypothalamo-pituitaire, lui-même en relation avec le monde extérieur par l'intermédiaire du cerveau. Les GC ont un taux cir-

culant de base, dépendant du cycle nycthéméral. Leur taux endogène augmente lors de stress de toutes sortes : émotion, froid, traumatisme, infection par un agent pathogène... Les GC ont donc des fonctions physiologiques. De manière très synthétique, on peut dire que les GC vont permettre à l'organisme de maintenir son homéostasie. Pour ce faire, ils favorisent la néoglucogenèse hépatique au détriment des synthèses protéiques en mobilisant les acides aminés des tissus riches en protéines. Parmi leurs actions dites physiologiques, citons l'apoptose nécessaire au développement des lymphocytes T et la prolifération des érythroblastes. Tous ces effets des GC surviennent dans un organisme sain. Il y a déjà trente ans qu'il avait été démontré que les GC produisaient leurs effets par l'intermédiaire de leur interaction avec une protéine cytoplasmique spécifique appelée « Récepteur des glucocorticoïdes » (GR). Le GC, après son interaction avec le GR, change la fonction de ce dernier. Le GR occupé par son ligand spécifique le GC : GR* (pour GR activé) migre vers le noyau de la cellule où il interagit avec une séquence spécifique de l'ADN appelée le GRE (Glucocorticoid Responsive Element), située au niveau du promoteur des gènes contrôlés par les GC. Cette interaction entraîne le recrutement de l'ARN polymérase et la mise en route de la machinerie transcriptionnelle. Les protéines synthétisées selon cette modalité produisent les effets physiologiques des GC.

Les effets anti-inflammatoires des GC sont multiples, variés et semblent impliquer des mécanismes totalement différents de ceux décrits précédemment. Il avait été proposé que les GC possédaient des effets pharmacologiques indépendants du GR par opposition aux effets physiologiques dépendants du GR. En effet, les effets anti-inflammatoires des GC sont rapides, puissants et peu compatibles avec la mise en route de la machinerie transcriptionnelle. Dans un organisme agressé, lors d'une réaction inflammatoire, les GC conduisent rapidement aussi bien à l'inhibition de la synthèse de multiples protéines pro-inflammatoires qu'à l'augmentation de la synthèse de protéines anti-inflammatoires. Parmi les protéines pro-inflammatoires inhibées, citons les interleukines 1, 2, 5, 6 et 8, le TNF, l'interferon γ, le GM-CSF, les molécules d'adhérence (ICAM-1, VCAM-1, la E-sélectine), les chimiokines : MIP-1, MCP-1, l'éotaxine, RANTES), les enzymes COX-2 (cyclooxygénase), cPLA2, i-NOS *(inducible nitricoxide synthase)*, les métallo-protéases matricielles. Parmi les protéines anti-inflammatoires dont la synthèse est augmentée, citons les PPA. Or il a été démontré récemment que tous ces effets multiples des GC étaient la conséquence de l'interaction spécifique du GC avec le GR. Ainsi, une même hormone et un seul récepteur spécifique sont capables d'induire des effets physiologiques, des effets anti-inflammatoires, effets qui sont la conséquence, soit de l'augmentation, soit de l'inhibition de la synthèse de multiples protéines. Les mécanismes moléculaires et cellulaires pouvant expliquer ces effets concourant tous au maintien de l'homéostasie et à la défense de l'hôte commencent simplement à être compris.

LES PROTÉINES DE LA PHASE AIGUË

Les PPA participent aussi au maintien de l'homéostasie et à la défense de l'hôte. Elles voient leur synthèse augmentée, pour la très grande majorité[1], après une blessure, un traumatisme ou une infection par un agent pathogène. Les PPA vont aider à réparer et prévenir l'extension de la lésion, isoler et détruire l'agent infectieux, et activer les processus de réparation nécessaires à l'hôte pour rétablir son intégrité. Il s'agit d'une réponse séquentielle, ordonnée, orchestrée, initiée au site de l'infection ou du traumatisme qui mobilise la réponse métabolique de l'hôte dans son entier. Le foie est la source principale de ces protéines réparatrices mais aussi les macrophages, l'épithélium, le cerveau et la moelle osseuse.

Les PPA sont des protéines circulantes plasmatiques appartenant au système du complément, aux systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse, aux anti-protéases, ce sont des protéines de transport du cuivre, du fer, elles sont presque toutes capables de moduler les réponses inflammatoires. Elles participent donc à la défense non spécifique innée de l'hôte.

Les PPA voient leur taux plasmatique multiplié entre 1,5 fois et 100, à 1 000 fois plus. Classiquement, les PPA sont divisées en plusieurs sous-groupes ; cette nomenclature, initialement basée sur les taux circulants, a évolué vers une nomenclature plus liée aux mécanismes de stimulation connus. Actuellement, selon la dernière nomenclature, on peut décrire des PPA de type 1, parmi lesquelles on trouve la "proteine C-reactive", la "serum amyloide A", la glycoprotéine α, le C3, l'haptoglobine de Rat et l'hémopexine de Rat, les PPA de type 2, parmi lesquelles on trouve les fibrinogènes α, β et γ, la macroglobuline α, l'antitrypsine α, l'anti-chymotrypsine, l'haptoglobine humaine, l'hémopexine, la céruloplasmine.

Selon cette nomenclature, les PPA de type 1 sont induites par l'IL-1 et le TNF. Les PPA de type 2 sont principalement induites par l'IL-6 et les cytokines apparentées : IL-11, LIF (facteur leucémique inhibiteur), OSM (oncostatine M), CNTF (facteur ciliaire neutrophique). Cependant l'IL-6 et les cytokines apparentées ont un effet synergique avec l'IL-1 pour induire les PPA de type 1.

Les GC induisent la synthèse de toutes les PPA, il s'agit d'une stimulation mineure *per se*, mais ils ont un effet synergique majeur avec les cytokines sur toutes les PPA.

L'analyse de la régulation de la synthèse de protéines, initialement non décrites comme des PPA, a permis de les classer dans les PPA. C'est ainsi que l'IL-1 RA (ou antagoniste du récepteur de l'IL-1), l'annexine 1, la LBP (LPS-binding protein), la sPLA2 (PLA2 sécrétée), la procalcitonine, l'angiogénine, la métallothionéine-I, les contrapsines, la PAP-I (pancreatitis associated protein I)

[1] Il existe aussi des PPA régulées négativement lors de la réaction de phase aiguë.

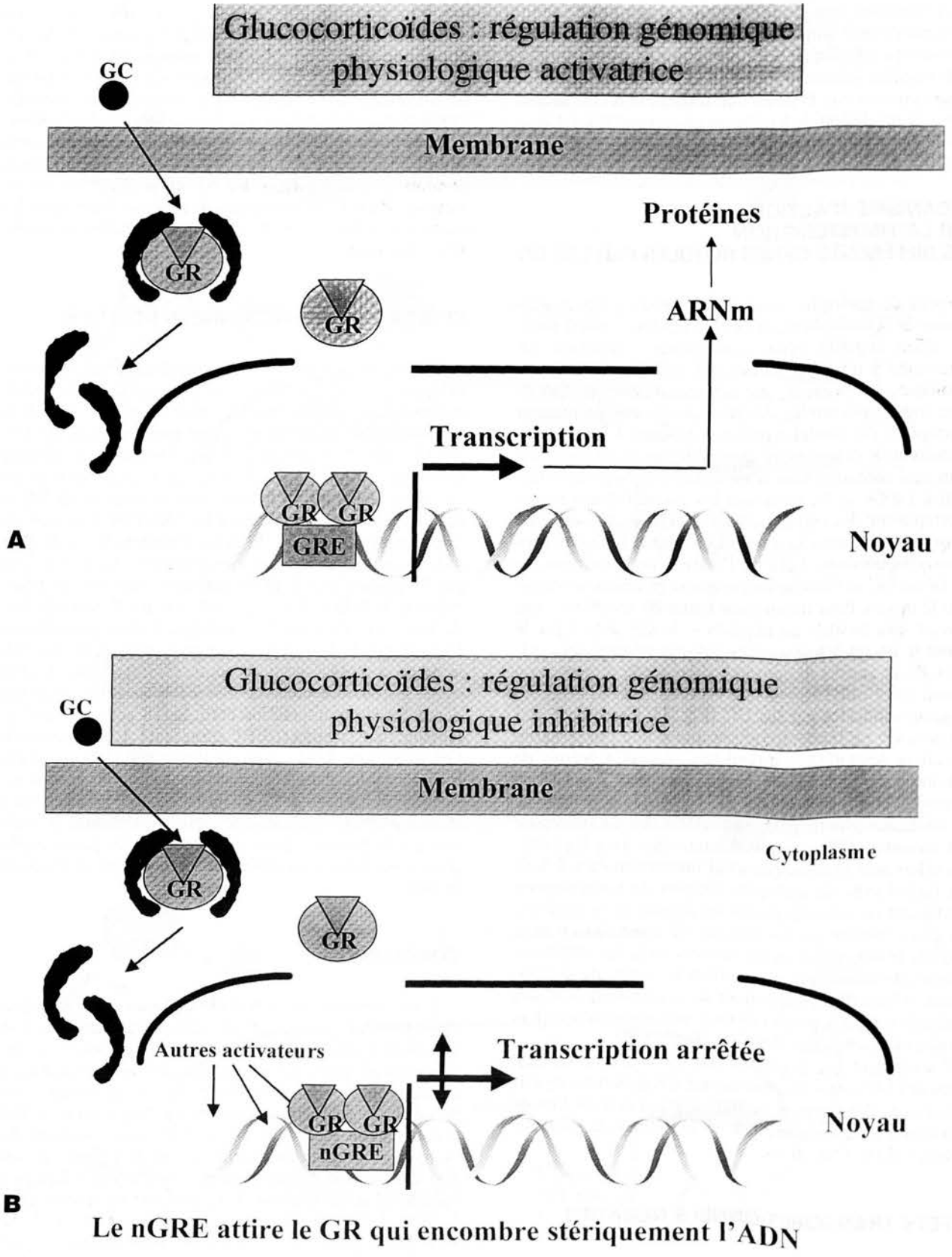

FIG. 1. – A : Régulation génomique physiologique activatrice. B : Régulation génomique physiologique inhibitrice.

se sont révélées être des PPA. Ces résultats permettent de proposer leur implication dans les mécanismes de défense non spécifiques de l'hôte.

De manière schématique, on peut dire que le dénominateur commun aux PPA est non seulement d'être nécessaire à la résolution de l'inflammation mais aussi d'être sous le contrôle à la fois de l'IL-6 et des GC.

MÉCANISME D'ACTION DES GC SUR LA TRANSCRIPTION DES DIFFÉRENTS GÈNES RÉGULÉS PAR LES GC

Après de multiples modèles proposés pour rendre compte de la multiplicité des effets des GC – effets positifs, effets négatifs, effets synergiques – reposant sur l'existence d'un GRE canonique, d'autres GRE, non canoniques ou négatifs, sur des mécanismes d'interférence transcriptionnelle, des résultats récents permettent de proposer des modèles plus satisfaisants. Ces modèles permettent de comprendre comment une seule hormone et un seul récepteur sont responsables de tous les effets décrits. Le GC se lie dans tous les cas au GR situé dans le cytoplasme des cellules cibles. Le GR existe sous une forme inactive, dans un complexe inactif, lié à des protéines chaperonnes. Lors de l'arrivée de l'hormone, le GR lié au GC se détache du complexe protéique et migre dans le noyau. Pour induire une partie de ses effets – qui peuvent être positifs ou négatifs –, le GR activé par le ligand se lie sur les séquences palindromiques des GRE ou nGRE et permet leur dimérisation. Cette dimérisation permet soit l'induction, soit la répression de la synthèse de gènes contrôlés par les GC (Fig. 1). Cependant, ces mécanismes ne rendent compte que d'une faible partie des effets des GC. Un travail très élégant a permis de démontrer qu'une grande partie des effets des GC ne nécessitait pas de liaison aux GRE et pas de dimérisation. En effet, une grande partie des effets des GC nécessite leur liaison au GR mais pas d'interaction avec les GRE. Ces effets sont la conséquence d'interaction du GR lié à son ligand avec de multiples facteurs de transcriptions conduisant au contrôle positif ou négatif de la synthèse des gènes induits par les facteurs de transcription avec lesquels le GR agit. Ces interactions avec les différents facteurs de transcription modifient les voies de signalisation, et les effets génomiques de ces derniers sont soit diminués (effets négatifs des GC) soit augmentés (effets positifs et synergiques des GC) (Fig. 2).

Il semblerait que la plupart des effets anti-inflammatoires des GC soient la conséquence d'interactions du GR activé avec des facteurs de transcription activés lors de la réaction inflammatoire par les cytokines de l'inflammation : IL-1, TNF, IL-6.

EFFETS TRANSCRIPTIONNELS NÉGATIFS

Ce sujet est couvert amplement par l'article de Fabrice Gouilleux et ne sera pas abordé ici. Néanmoins, de manière résumée, une grande partie des effets anti-inflammatoires des GC serait liée à l'interaction du GR activé avec les facteurs de transcription NF-κB et AP1. Ces interactions ont pour conséquence l'inhibition rapide de la synthèse de la plupart des protéines induites lors de la réaction inflammatoire par les médiateurs de l'inflammation comme le TNF, l'IL-1, les UV, les radicaux libres, le LPS qui utilisent les voies de signalisation conduisant à la formation de NF-κB et d'AP1 et à leur interaction avec leurs éléments de réponse situés dans les promoteurs des gènes des protéines induites mentionnées plus haut.

EFFETS TRANSCRIPTIONNELS POSITIFS

Ces effets de synergie et de régulation transcriptionnelle positive sur les PPA n'ont pas reçu la même publicité que ceux négatifs sur les voies NF-κB et AP1. Il se pourrait qu'ils contribuent autant que les autres au rôle des GC dans le maintien de l'homéostasie et de défense de l'hôte. Comme nous l'avons écrit plus haut, pratiquement toutes les PPA sont sous le contrôle de l'IL-6 dont l'effet est potentialisé par les GC. L'IL-6 exerce ses effets inducteurs sur les PPA par l'intermédiaire de deux voies de signalisation non mutuellement exclusives : soit par l'intermédiaire de la formation des facteurs de transcription de la famille des C/EBP, soit par l'intermédiaire de Stat3. Ces facteurs de transcription interagissent avec leurs éléments de réponse respectifs situés dans les promoteurs des PPA pour en induire la synthèse. L'effet synergique des GC sur les PPA semble toujours dépendre d'une interaction entre le GR activé et les facteurs de transcription C/EBP et/ou Stat3. L'interaction du GR avec son GRE et/ou sa dimérisation ne sont pas indispensables dans la plupart des cas mais ne sont pas incompatibles avec la stimulation. Comme pour les effets transcriptionnels négatifs, le facteur nécessaire et suffisant est la présence dans le promoteur des gènes impliqués, d'un élément de réponse à un médiateur de l'inflammation.

CONCLUSION

Il est difficile de concevoir comment le GR activé choisit son ou ses facteurs de transcription pour exercer ses effets transcriptionnels négatifs ou positifs. Une cartographie détaillée des sites d'interaction et de leur localisation sur le GR permettra peut-être de mieux comprendre ces différentes interactions. Néanmoins, il faut probablement envisager que le GR activé formera des complexes protéiques spécifiques de la cellule, de son état d'activation, et que c'est ce complexe qui dictera la spécificité de la réponse. Une protéine de liaison entre C/EBP et le GR a été trouvée indispensable à l'effet synergique entre l'IL-6 et les GC pour induire la synthèse de la PPA (l'α1 glycoprotéine acide). Ce serait la combinatoire des protéines présentes dans les différentes

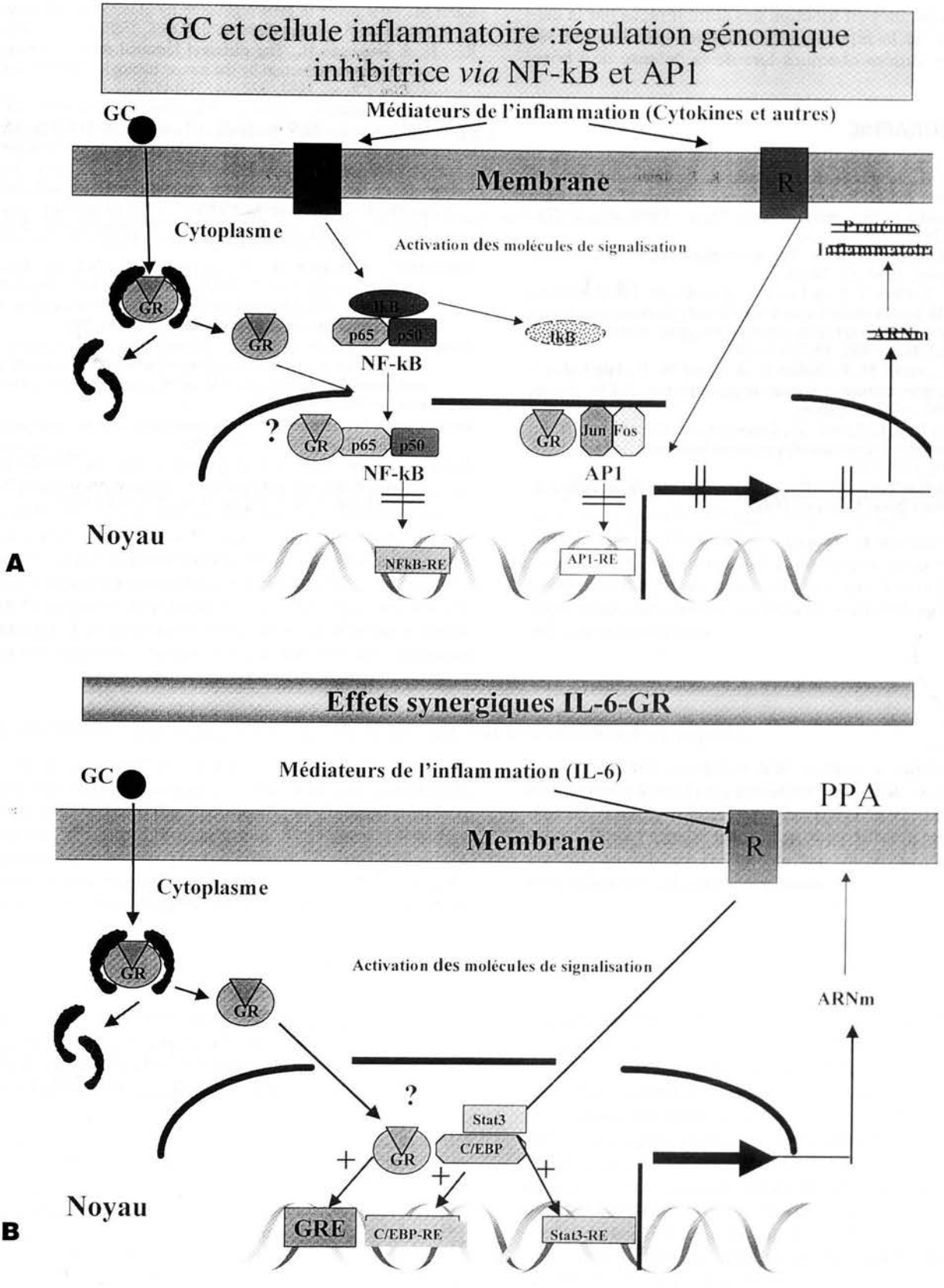

FIG. 2. – A : Régulation génomique inhibitrice des voies de signalisation NF-κB et AP1.
B : Régulation génomique activatrice des voies de signalisation de l'IL6 : C/EBP et Stat3.

cellules induites en fonction des stimuli reçus par la cellule lors de la réponse inflammatoire qui dicterait les réponses variées obtenues lors de la défense de l'hôte.

BIBLIOGRAPHIE

Baumann H., Jahreis G. P. & Morella K. K., Interaction of cytokines and glucocorticoid-response elements of acute phase plasma protein gens. *J. Biol. Chem.*, 1990, *265*, 22275-22281.

Baumann H. & Gauldie J., The acute phase response. *Immunol. Today*, 1994, *15*, 74-80.

Chang C. J., Chen Y. L. & Lee S. C., Coactivator TIF1β interacts with transcription factor C/EBPβ and glucocorticoid receptor to induce α1-acid glycoprotein gene expression. *Mol. Cell Biol.*, 1998, *18*, 5880-5887.

Gabay C., Smith M. F., Eidlen D. & Arend W. P., Interleukin 1 receptor antagonist is an acute phase protein. *J. Clin. Invest.*, 1997, *99*, 2930-29840.

Hoffmann J. A., Kafatos F. C., Janaway C. A. & Ezekowitz R. A., Phylogenetic perspectifes in innate immunity. *Science*, 1999, *284*, 1313-1318.

"Inflammation" edited by Russo-Marie F., Polla B. & Peltier A. John Libbey Eurotext, 1998.

Karin M., New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell*, 1998, *93*, 487-490.

Kim H. & Baumann H., The carboxyl terminal region of Stat3 controls gene induction by the mouse haptoglobin promoter. *J. Biol. Chem.*, 1997, *272*, 14571-14579.

Kopf M., Baumann H., Freer G., Freudenberg M., Lamers M., Kishimoto T., Zinkernagel R., Bluethman H. & Köhler G., Impaired immune and acute phase responses in interleukin-6 deficient mice. *Nature*, 1994, *368*, 339-342.

Kordula T. & Travis J., The role os stat and C/EBP transcription factors in the synergistic action of rat serine protease inhibitor-3 gene by interleukin-6 and dexamethasone. *Biochem. J.*, 1996, *313*, 1019-1027.

Reichardt H. M., Kaestner K. H., Tuckermann J., Kretz O., Wessely O., Bock R., Gass P., Schmid W., Herrlich P., Angel P. & Schüts G., DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell*, 1998, *93*, 531-541.

Solito E., de Coupade C., Parente L. Flower R. & Russo-Marie F., IL-6 stimulates expression and translocation and suggests a new biological role as class II acute phase proteins. *Cytokine*, 1998, *10*, 514-521.

Steel D. A. & Whitehead A. S., The major acute phase reactants. *Immunol. Today*, 1994, *15*, 81-88.

Zhang D., Sun M., Samols D. & Kushner I., Stat3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J. Biol. Chem.* 1996, *271*, 9503-9509.