Journal de la Société de Biologie, 195 (4), 455-456 (2001)

Les composés thyroïdiens inhibent l'oxydation des LDL générée par les macrophages *in vitro*

par Lucie Oziol, Philippe Faure, Yves Artur, Nathalie Bertrand & Philippe Chomard

UBPT, UFR Pharmacie,7 bld Jeanne-d'Arc, 21079 Dijon.

Reçu le 29 octobre 2001

RÉSUMÉ

De nombreux travaux ont montré que les LDL oxydées ont un rôle proathérogène. Plusieurs types de cellules artérielles sont capables d'oxyder les LDL mais, à un stade précoce de l'athérogenèse, l'oxydation des LDL induite par les macrophages est probablement dominante. Nous avons montré que, parmi les composés thyroïdiens, T_3 et son dérivé acétique TA_3 ont un potentiel antioxydant supérieur à celui de T_4 et de rT_3 sur l'oxydation des LDL induite *in vitro* par Cu^{2+} (Chomard *et al.*, 1998) ou par un générateur de radicaux libres, l'AAPH (2,2'-azobis-[2-amidinopropane] dichlorhydrate) (Oziol *et al.*, 2001). Ici, nous étudions l'effet de ces composés thyroïdiens sur l'oxydation des LDL induite par des monocytes humains U937 différenciés en macrophages.

Des macrophages sont incubés 24 h avec des LDL à différentes concentrations (0 à 20 µM) de T_3, TA_3, T_4, ou rT_3 (expérience 1); d'autres macrophages sont également pré-incubés 24 h avec 1 ou 10 µM de ces mêmes composés, lavés, puis incubés 24 h de plus avec des LDL seules (expérience 2). L'oxydation est évaluée par la mesure des TBARS dans le surnageant et la viabilité cellulaire par la mesure de l'activité LDH (EC 1.1.1.27). Dans l'expérience 1, tous les composés diminuent la peroxydation lipidique des LDL, mais T_3 et TA_3 sont moins efficaces que T_4 et rT_3 (IC_{50}: 9,9 et 8,2 contre 1,8 et 1,6 µM, respectivement). Dans l'expérience 2, tous les composés inhibent moins l'oxydation des LDL, mais cet effet reste très important pour T_4, important pour TA_3, et faible pour T_3 et rT_3.

La viabilité cellulaire n'est pas affectée par les composés, excepté par TA_3 à forte concentration. Nos données suggèrent que le potentiel antioxydant physico-chimique des composés thyroïdiens est modulé par leur action sur les systèmes redox des macrophages. L'effet cellulaire global de T_3 conduit à une réduction de son potentiel antioxydant, tandis que celui de T_4 l'augmente. Ainsi, T_4 pourrait avoir un effet protecteur sur l'oxydation des LDL induite par les macrophages *in vivo*.

SUMMARY Thyroid compounds inhibit *in vitro* macrophage-induced LDL oxidation

Many data support a proatherogenic role for oxidized LDL. Several arterial cells are able to oxidize LDL but, at early stage of atherogenesis, macrophage-induced LDL oxidation is probably dominant. We have shown that among thyroid compounds, T_3 and its acetic derivative TA_3 have more antioxidant capacity than T_4 and rT_3 on LDL oxidation induced by Cu^{2+} (Chomard *et al.*, 1998) or the free radical generator AAPH (2,2'-azobis-[2-amidinopropane] dihydrochloride) *in vitro* (Oziol *et al.*, 2001). Here we examined the effect of these compounds on LDL oxidation induced by human monocyte-macrophages U937.

Macrophages were incubated for 24 hr with LDL and different concentrations (0 to 20 µM) of T_3, TA_3, T_4 or rT_3 (experiment 1); other cells were also pre-incubated 24 hr with 1 or 10 µM of these same compounds, rinsed out, then incubated for 24 hr more with LDL only (experiment 2). Oxidation was evaluated by supernatant TBARS measurement and cell viability by LDH (EC 1.1.1.27) activity. In the experiment 1, all the compounds decreased LDL lipid peroxidation, but T_3 and TA_3 were less active than T_4 and rT_3 (IC_{50} : 9.2 and 8.2 *versus* 1.8 and 1.6 µM, respectively). Experiment 2 led to a reduced ability of all the compounds to inhibit LDL oxidation, but the effect remained very important for T_4, important for TA_3, and weak for T_3 and rT_3.

Cell viability was not affected by the compounds, except for TA_3 at high concentration. The data suggest that the physico-chemical antioxidant capacity of thyroid compounds is modulated by their action on intracellular redox systems of macrophages. Overall cellular effect of T_3 leads to a reduction of its antioxidant capacity whereas that of T_4 increases it. Thus, T_4 might have a protective effect on macrophage-induced LDL oxidation *in vivo*.

BIBLIOGRAPHIE

Chomard P., Seguin C., Loireau A., Autissier N. & Artur Y., Effects of iodotyrosines, thyronines, iodothyroacetic acids and thyromimetic analogues on *in vitro* copper-induced oxidation of low-density lipoproteins. *Biochem. Pharmacol.*, 1998, *55*, 1591-1601.

Oziol L., Faure P., Vergely C., Rochette L., Artur Y. & Chomard P., *In vitro* free radical scavenging capacity of thyroid hormones and structural analogues. *J. Endocrinol.*, 2001, *170*, 197-206.