



Inserm

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



Le 15 avril 2011,

COMMUNIQUE DE PRESSE

Vers de nouveaux anti-inflammatoires

Des chercheurs de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC, Unité de Recherche CNRS/Inserm/Université de Strasbourg) bénéficiant du soutien de l'ARI (Association pour la Recherche à l'IGBMC) viennent de découvrir un nouveau mécanisme d'action des glucocorticoïdes, hormones couramment utilisées pour leur activité pharmacologique anti-inflammatoire. Ces travaux bouleversent nos connaissances des mécanismes d'action des récepteurs nucléaires, et offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques particulièrement prometteuses.

Les Glucocorticoïdes, molécules anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes, la cortisone et ses analogues synthétiques, sont aujourd'hui des molécules très largement utilisées en tant qu'anti-inflammatoires. Fonte musculaire, ostéoporose, diabète... leurs nombreux effets secondaires préviennent leur utilisation prolongée. L'industrie pharmaceutique s'évertue depuis de nombreuses années à les limiter en recherchant de nouvelles molécules qui n'auraient que les effets thérapeutiques anti-inflammatoires bénéfiques des glucocorticoïdes.

Mécanismes d'action : Activation et répression de l'expression des gènes

Les effets des glucocorticoïdes (GCs) sont relayés par un récepteur nucléaire (le Récepteur des Glucocorticoïdes) auquel ils se lient, ce qui permet au complexe formé par leur association de pénétrer à l'intérieur du noyau de la cellule et d'y contrôler l'expression de gènes-cibles, soit en activant leur expression, soit en la réprimant. Deux voies de régulation ont été décrites à ce jour. La première agit en réprimant l'expression de gènes impliqués dans les phénomènes inflammatoires. La deuxième permet d'activer l'expression d'autres gènes intervenant dans le contrôle homéostatique de fonctions vitales. Cette voie est aussi responsable des nombreux effets secondaires liés à l'administration thérapeutique prolongée des glucocorticoïdes. Malgré une bonne connaissance des mécanismes qui sous-tendent ces deux voies, les chercheurs de l'industrie pharmaceutique n'ont jusqu'à présent que peu progressé dans leurs nombreuses tentatives d'obtenir des molécules dites « dissociées » qui, ne possédant que les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes, seraient débarrassés de leurs effets indésirables. Ces échecs ont amené certains à penser que les deux mécanismes étaient peut être indissociables.

Une nouvelle voie de régulation

Les récents travaux d'une équipe de l'IGBMC ont révélé une nouvelle voie de régulation de l'expression des gènes par glucocorticoïdes. En étudiant les mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse d'une maladie inflammatoire de la peau, la dermatite atopique (ou eczéma) qui peut être traitée par application de glucocorticoïdes, ils ont émis l'hypothèse que l'efficacité de cette thérapie repose sur la répression d'un gène codant pour une

protéine à l'origine de cette affection. Ils ont ainsi découvert une toute nouvelle voie de répression de l'expression des gènes par un récepteur nucléaire, différente de celles déjà connues. Ils ont donc révélé l'existence d'un troisième mécanisme de régulation de l'expression des gènes par les glucocorticoïdes, probablement à l'origine de leurs nombreux effets secondaires indésirables. Les perspectives thérapeutiques ouvertes par cette découverte sont importantes, car elle laisse présager, en offrant de nouvelles voies à la recherche, le développement de nouvelles molécules plus ciblées.

Focus sur les différents modes d'action des glucocorticoïdes

Les effets des glucocorticoïdes sont sous-tendus à l'échelle moléculaire par trois mécanismes d'action. Tous trois relèvent du contrôle de l'expression de leurs gènes-cibles au niveau de la transcription de l'ADN en ARN qui s'opère dans le noyau de chaque cellule de l'organisme (cf schéma). Le processus d'activation de l'expression des gènes est déjà bien connu ; il est de type direct : le complexe hormone-récepteur reconnaît un site de fixation spécifique sur l'ADN du gène-cible et s'y lie directement, sans intermédiaire, déclenchant ainsi la transcription du gène en ARN. Le mécanisme de répression de l'expression d'autres gènes-cibles est aussi connu ; il est, lui, de type indirect : le complexe hormone-récepteur se fixe, en inhibant l'activité d'un facteur (tel que NFκB) qui contrôle la transcription du gène-cible en se liant directement à un site du gène qui lui est spécifique.

Le nouveau mode d'action décrit par l'équipe de l'IGBMC repose, lui, sur un mécanisme de répression directe semblable à celui intervenant dans l'activation de gènes-cibles : le complexe hormone-récepteur reconnaît un site de fixation spécifique sur l'ADN du gène-cible et s'y lie directement, sans intermédiaire, mais cette fois pour en inhiber la transcription en ARN. La différence essentielle réside dans la nature du site de fixation auquel se lie le complexe hormone-récepteur : il est, étonnamment, totalement différent de celui intervenant dans le processus d'activation de la transcription, ce qui explique probablement pourquoi la voie de répression directe par les glucocorticoïdes n'a été que récemment découverte. Reste à comprendre comment la nature du site de fixation peut convertir le même récepteur lié à la même hormone en un activateur ou en un répresseur de l'expression des gènes. La signification physiologique d'une telle régulation est par contre évidente : elle augmente considérablement les possibilités de contrôler l'expression coordonnée d'un grand nombre de gènes par des variations du taux d'une seule hormone. La question est aussi posée : d'autres récepteurs nucléaires ont-ils de semblables propriétés ?

Schéma

Référence :

Milan Surjit, Krishna Priya Ganti, Atish Mukherji, Tao ye, Guoqiang Hua, Daniel Metzger, Mei Li et Pierre Chambon.

Contact : chambon@igbmc.fr

Widespread negative response elements mediate direct repression by antagonist-liganded glucocorticoid receptor.

Cell, le 15 avril 2011



1 rue Laurent Fries
BP 10142
67404 Illkirch cedex
www.igbmc.fr