

Récepteurs stéroïdiens

Introduction

Les récepteurs stéroïdiens définissent une large famille de protéines. Un second récepteur des œstrogènes a été récemment identifié. Cette découverte implique l'existence d'un nouveau mécanisme d'action des estrogènes faisant intervenir la formation d'hétéromères.

Elle a également des conséquences importantes en pharmacologie. L'activation des récepteurs par leur ligand entraîne la modulation de la transcription de gènes spécifiques. Les protéines impliquées dans cet effet ont été récemment identifiées.

Leur mécanisme d'action a été caractérisé. Il fait intervenir des modifications de l'acétylation des histones au voisinage du promoteur correspondant.

Les récepteurs des stéroïdes sexuels sont localisés dans le noyau et font en permanence une navette entre le noyau et le cytoplasme.

Ils stimulent la prolifération des cellules tumorales exprimant les récepteurs correspondants, telles que celles de cancer du sein exprimant les récepteurs des œstrogènes ou celles de cancer de la prostate exprimant le récepteur des androgènes. Les hormones stéroïdes sont de petites molécules lipophiles qui peuvent donc passer les membranes cellulaires, et entrer dans les cellules cibles où elles interagissent alors avec une protéine spécifique, le récepteur. Ce récepteur est localisé dans le noyau cellulaire.

Les récepteurs d'hormones stéroïdes sexuelles appartiennent tous à la même famille de protéines. On rattache à cette famille, outre les récepteurs des autres hormones stéroïdes (glucocorticoïdes, mineralocorticoïdes),

constituant les récepteurs dits «classiques», des récepteurs pour d'autres petits ligands hydrophobes tels que la vitamine D, l'acide rétinoïque (dérivé de la vitamine A) ou les hormones thyroïdiennes. Les oxystéroïdes ainsi que les acides biliaires et différents dérivés lipidiques activent également des protéines homologues.

D'autres protéines dont le ligand n'a pas été identifié à ce jour appartiennent à la même famille. Ce sont les récepteurs «orphelins».

Cinq classes d'hormones stéroïdes activent des récepteurs nucléaires : oestrogènes, progestatifs, androgènes, glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. En absence de ligand, ces récepteurs sont associés dans le cytoplasme à des protéines chaperons HSP (Heat shock proteins) qui les maintiennent à l'état inactif. La fixation du ligand entraîne le départ de la protéine HSP, l'homodimérisation du récepteur et sa translocation dans le noyau. Le dimère reconnaît alors la séquence cible HRE et induit la transcription des gènes correspondants.

1. Récepteurs des oestrogènes et de la progestérone

L'action des oestrogènes sur la croissance des cancers du sein et de l'endomètre est connue de longue date, puisque la castration a été proposée il y a plus d'un siècle comme traitement des cancers du sein. Les oestrogènes favorisent la prolifération des tissus qui expriment le récepteur ER α (NR3A1), ce qui est le cas de 70 % des cancers du sein. Les oestrogènes utilisés comme traitement hormonal substitutif de la ménopause ont entraîné une augmentation de l'incidence des cancers du sein qui a tendance à diminuer depuis qu'une mise en garde internationale de leur utilisation a été faite. Le second récepteur des oestrogènes, ER β (NR3A2), est un régulateur négatif du récepteur ER α dans le tissu mammaire normal, en modulant son activité transcriptionnelle par hétérodimérisation d'une part, et en diminuant son taux de transcription d'autre part.

Depuis les années 1970, une thérapie hormonale ciblant cette relation entre oestrogènes et croissance tumorale des cancers du sein a été mise en place : le tamoxifène et ses dérivés, désignés sous le nom générique de SERM (Selective estrogen receptor modulators). Ces composés sont des anti-oestrogènes qui agissent, selon les

tissus, comme antagonistes forts et/ou agonistes faibles de l'oestradiol : après liaison au récepteur, ils empêchent un certain nombre de ses effets transcriptionnels, mais pas obligatoirement tous. À côté des SERM sont les SERD (Selective estrogen receptor downregulation) comme le fulvestrant, qui se lie au récepteur ER α avec une affinité comparable à celle de l'oestradiol mais sans aucune activité agoniste, et diminuent l'expression du récepteur au niveau transcriptionnel. Outre les SERM et les SERD, qui agissent sur le récepteur ER α , on dispose d'un autre abord thérapeutique pour les cancers du sein hormono-dépendants : les inhibiteurs de l'aromatase qui agissent au niveau de la synthèse même des stéroïdes en C18 à partir des stéroïdes en C19 (androgènes).

Les traitements hormonaux ne peuvent être bien sûr efficaces que si le tissu mammaire exprime le récepteur ER α . Toutefois, 30% environ des cancers exprimant le récepteur ER α sont hormono-résistants. Pendant plus de vingt ans, une technique biochimique, évaluant la capacité de liaison de l'oestradiol avec son récepteur dans la fraction cytosolique, a restreint la prescription de tamoxifène aux seules patientes dont la tumeur exprimait le récepteur. Ce dosage a été remplacé par une détection immunohistochimique plus rapide et moins coûteuse, mais certainement moins quantitative. Le récepteur ER β ne semble pas fréquemment exprimé dans les cancers du sein ; il n'est pas, en tout cas, évalué de façon systématique comme l'est le récepteur ER α . Il devrait, en toute logique, être associé à une absence de dépendance

hormonale des cellules cancéreuses. Le récepteur de la progestérone (PGR, NR3C3) est également évalué en routine dans les cancers du sein. Son expression est fortement corrélée à celle du récepteur des oestrogènes, mais les deux récepteurs sont parfois dissociés ; il semble que la présence simultanée des deux récepteurs soit nécessaire à l'activité du tamoxifène, auquel les tumeurs ER $^+$ mais PR $-$ sont moins souvent sensibles que les tumeurs ER $^+$ et PR $^+$.

Même si leur présence dans la tumeur est un phénomène promoteur de l'oncogénèse, il est difficile de considérer comme une « altération oncogénique » la présence de récepteurs des oestrogènes dans les cancers du sein, puisque c'est le cas de la glande normale. De rares mutations du récepteur ER α accompagnent la résistance au tamoxifène. Une forme variante du récepteur ER α amputée de séquences initiales d'activation de la transcription en absence de ligand, stimulerait la prolifération cellulaire via une activation des voies des MAP kinases et de la PI3 kinase en dehors des anomalies des récepteurs, certaines anomalies des corégulateurs des récepteurs des oestrogènes présentent des altérations oncogéniques. C'est le cas du coactivateur NCOA3, qui avait reçu le nom d'AIB1 pour Amplified in breast cancer. Une diminution de l'expression des corépresseurs pourrait accompagner la résistance au tamoxifène.

La perte de l'expression du récepteur ER α dans les cancers du sein s'accompagne d'un pronostic défavorable s'ajoutant à la perte de l'hormono-sensibilité. Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer cette absence d'expression, parmi lesquels la méthylation du promoteur, une modification du niveau d'activité des facteurs de transcription du gène ESR1, la dégradation des ARNm, l'intervention de microARN, ou la dégradation du récepteur via le protéasome. L'inhibition des voies de prolifération en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase comme ERBB2 semble susceptible de restaurer l'expression du récepteur ER α .

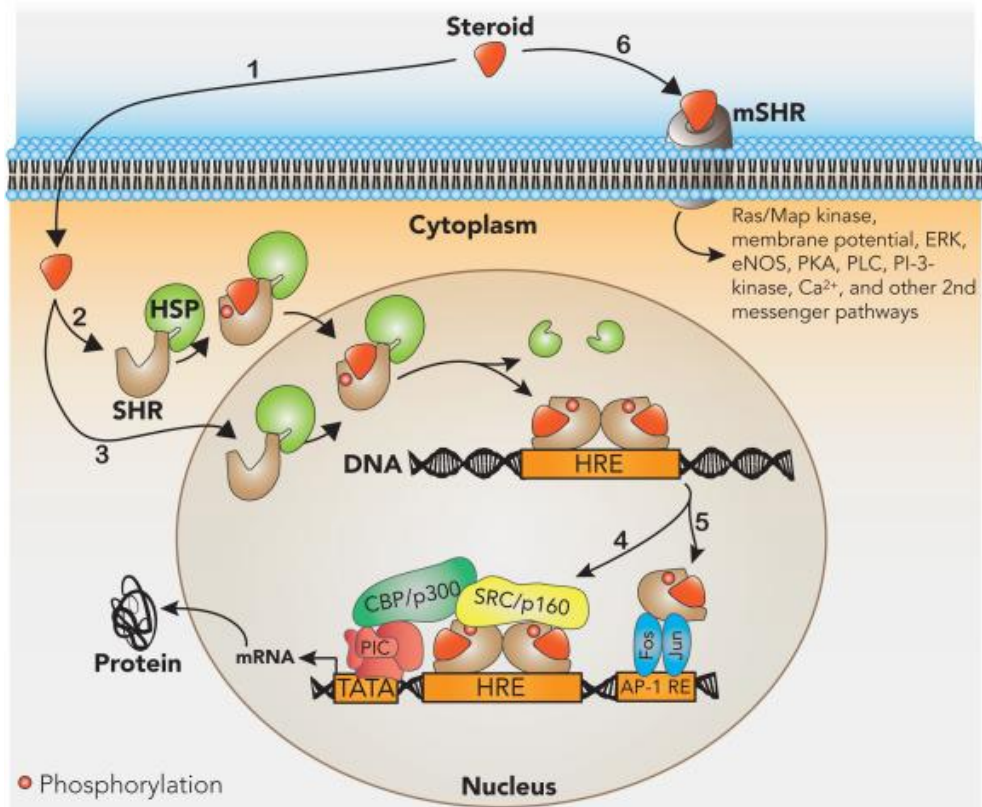


Fig1. Voie de signalisation des hormones stéroïdiennes

2. Récepteurs des androgènes

De façon analogue, les cancers de la prostate sont stimulés par les androgènes en raison de l'expression élevée du récepteur des androgènes (AR, NR3C4) dans le tissu prostatique. Ces cancers sont donc sensibles, eux aussi, à un traitement hormonal : castration, qui élimine les sécrétions androgéniques ; agonistes de l'hormone hypothalamique LH-RH qui conduisent à un épuisement rapide des sécrétions androgéniques par les gonades ; composés anti-androgènes qui prennent la place de la testostérone sur le récepteur. Toutefois, l'effet antitumoral de ces traitements s'épuise progressivement et la tumeur devient hormonorésistante lorsque surviennent des formes mutantes du récepteur qui remplacent leur stimulation androgénique par une stimulation autre.

Une forme particulière de cancers du sein, les tumeurs apocrines, sont développées à partir de glandes particulières qui expriment le récepteur des androgènes et dont la prolifération peut être inhibée également par des anti-androgènes.

L'identification moléculaire de ces tumeurs pourrait permettre de mettre en oeuvre ce type de traitement dans ces cancers du sein.

3. Récepteurs des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes, via leur interaction avec leur récepteur GR (NR3C1), présentent essentiellement des activités anti-inflammatoires et immunosuppressives largement utilisées en thérapeutique. Ils ont également la propriété d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses dans les hémopathies malignes et font depuis longtemps partie de protocoles de traitement des leucémies, des lymphomes et des myélomes. La fixation du GR activé sur un GRE entraîne l'activation d'un certain nombre de gènes cibles et la répression de la transcription de gènes cibles impliqués dans l'immunité et l'inflammation. Par ailleurs, le GR activé est susceptible d'interagir avec des facteurs de transcriptions comme AP1 formant des complexes de répression transcriptionnelle qui conduisent à l'inhibition des voies activées par ces protéines (prolifération et survie cellulaire principalement). Plus de cinquante gènes impliqués dans la régulation négative de l'apoptose peuvent être ainsi impliqués dans l'apoptose massive des cellules leucémiques ou lymphomateuses induite par les glucocorticoïdes. La perte de certaines de ces voies accompagne la résistance aux glucocorticoïdes. Des mutations du GR ont été décrites dans les lignées leucémiques, mais la preuve de leur implication dans la résistance clinique ne semble pas avoir été apportée.