

Une cible inattendue pour l'hormone antimüllérienne : la cellule de Leydig

L'hormone antimüllérienne (AMH), plus connue aux États-Unis sous le nom de *Mullerian inhibiting factor*, est une glycoprotéine synthétisée par les cellules de Sertoli immatures qui a pour rôle physiologique principal de s'opposer au développement de l'utérus et des trompes chez le fœtus mâle (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1419*) [1]. L'AMH est également capable d'inhiber le développement de l'ovaire fœtal et la stéroïdogénèse ovarienne. Ces données déjà anciennes ont été confirmées par la création de souris surexprimant l'AMH humaine sous le contrôle du promoteur de la métallothionéine (souris MT-hAMH) (*m/s n° 7, vol. 6, p. 694*) [2]. Les femelles transgéniques sont dépourvues d'utérus et leurs ovaires dégénèrent rapidement. La surexpression d'AMH n'épargne pas les mâles dont certains sont insuffisamment virilisés, du fait d'une production diminuée de testostérone par les cellules de Leydig. L'équipe de N. Josso (Montrouge, France) a étudié par quel mécanisme l'AMH réprime la stéroïdogénèse testiculaire [3]. Une baisse de la production de la testostérone pouvait s'expliquer par une diminution du nombre de cellules de Leydig matures et/ou par une baisse de l'expression de certaines enzymes de la stéroïdogénèse par chaque cellule prise individuellement.

Les cellules de Leydig se différencient à partir de précurseurs mésenchymateux, en passant par le stade de cellules de Leydig immatures. Le dénombrement méticuleux de chacune de ces catégories cellulaires dans le testicule de souris MT-hAMH a montré une augmentation significative (73 %) des cellules mésenchymateuses aux dépens des cellules de Leydig matures et immatures, indiquant que l'AMH bloque la différenciation des cellules de Leydig dans le tissu interstitiel.

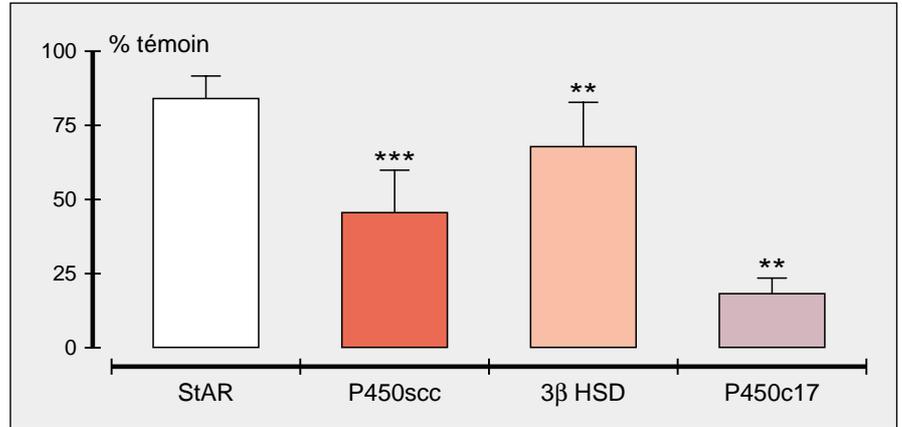


Figure 1. **Analyse des ARNm codant pour des protéines testiculaires intervenant dans la stéroïdogénèse chez les souris surexprimant l'hormone antimüllérienne humaine.** Les valeurs représentent le pourcentage d'expression par rapport à celle d'un animal normal, analysée par Northern blot et Phosphorimager dans la même série d'expériences. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. StAR : steroid acute regulatory protein, P450scc : cytochrome P450 side cleavage enzyme, 3β-HSD : 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase; P450c17 : cytochrome P450 17α-hydroxylase/C17-20 lyase. L'hormone antimüllérienne, AMH, n'affecte pas l'expression de la StAR, une phosphoprotéine qui permet le transport du cholestérol à travers la barrière mitochondriale; seules les enzymes intervenant dans la stéroïdogénèse sont affectées.

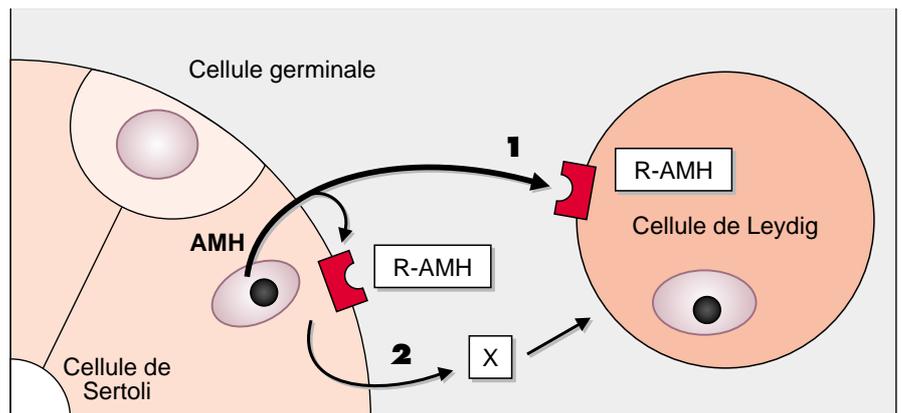


Figure 2. **Hypothèses concernant la voie de transduction du signal de l'hormone antimüllérienne, AMH, vers les cellules de Leydig.** L'hypothèse 1 est validée par les travaux rapportés ici [3]: l'AMH produite par les cellules de Sertoli se lie à son récepteur (R-AMH) sur la membrane des cellules de Leydig et inhibe directement leur différenciation et leur fonction stéroïdogène. L'hypothèse 2 selon laquelle la transmission du signal s'effectuerait par l'intermédiaire d'une protéine sertolienne X, induite par la liaison de l'AMH à son récepteur sertolien reste envisageable, mais paraît moins vraisemblable.

Par ailleurs, l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse est significativement diminuée dans le tissu testiculaire des souris MT-hAMH, la 17 α -hydroxylase/17-20 lyase (P450c17) et l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (P450scc) étant les plus affectées (*figure 1*). Restait à prouver que la baisse de l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse n'était pas due à la simple diminution du nombre des cellules de Leydig. Les auteurs ont donc isolé des cellules de Leydig à partir de souris normales et constaté la même baisse d'expression des enzymes de la stéroïdogénèse sous l'effet de l'AMH, prouvant ainsi la spécificité de l'action de cette hormone sur la stéroïdogénèse.

Il restait une inconnue. La présence du récepteur testiculaire de l'AMH

n'avait été détectée jusqu'à présent que sur la membrane des cellules de Sertoli [4]. Il fallait donc déterminer si l'effet de l'AMH sur les cellules de Leydig passait bien par ce récepteur sertolien. Une méthode sensible de détection de l'expression génique, la *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) a permis de détecter la présence du récepteur de l'AMH sur les cellules de Leydig. L'AMH agirait donc directement sur les cellules de Leydig pour inhiber leur différenciation et leur activité fonctionnelle (*figure 2*).

L'action inhibitrice de l'AMH sur la fonction testiculaire est donc à rapprocher de celle que cette hormone exerce sur le développement femelle, ce qui lui avait valu de la part de son découvreur, le Pr Jost, le surnom d'hormone antiféminine. A la vue

des derniers développements, le qualificatif de répresseur sexuel tous azimuts serait en fait plus approprié...

N.J.
N.D.C.

1. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Rec Progr Horm Res* 1953; 8 : 379-418.
2. Behringer RR, Cate RL, Froelick GJ, Palmiter RD, Brinster RL. Abnormal sexual development in transgenic mice chronically expressing Müllerian inhibiting substance. *Nature* 1990; 345: 167-70.
3. Racine C, Rey R, Forest MG, Louis F, Ferré A, Huhtaniemi I, Josso N, di Clemente N. Receptors for anti-müllerian hormone on Leydig cells are responsible for its effects on steroidogenesis and cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 94: 594-9.
4. Baarends WM, Hoogerbrugge JW, Post M, Visser JA, Derooij DG, Parvian M, Themmen APN, Grootegoed JA. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression during postnatal testis development and in the adult testis of the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 5614-22.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Un nouveau récepteur des stéroïdes révèle une voie de transmission du signal de la prégnénolone.

Depuis la fin des années 1980, l'univers des récepteurs des stéroïdes chez les mammifères semblait bien défini. Cependant, depuis deux ans, de nouveaux membres de cette famille sont identifiés, faisant envisager l'existence de nouvelles voies de transmission des signaux. On a d'abord remarqué que les récepteurs orphelins LXR et SF-1 sont activés par différents oxystérols métabolites du cholestérol (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1428*) [1, 2]. Dans le cas de SF-1 cela ouvre la perspective d'une nouvelle voie de signalisation contrôlant la stéroïdogénèse (*m/s n° 10, vol. 13, p. 1199*). Steven Kliewer *et al* (Glaxo-Wellcome, Triangle Park, NC, USA et Stockholm, Suède) viennent de cloner chez la souris le gène codant pour un nouveau récepteur des stéroïdes, dénommé PXR et activé en particulier par la prégnénolone et la progestérone [3]. Deux isoformes, produits de l'épissage alternatif du même gène, ont été identifiées : allèle PXR.1 (431 acides aminés) et

PXR.2 (390 acides aminés). Le récepteur de la vitamine D est, parmi les récepteurs nucléaires de mammifères actuellement connus, celui dont la séquence se rapproche le plus de celle de PXR. Ce nouveau récepteur nucléaire s'exprime principalement dans le foie, l'intestin et un peu le rein et l'estomac. Le gène de la CYP3A (enzyme du cytochrome P450 participant à l'hydroxylation de nombreux stéroïdes) est une cible de PXR. Une séquence répétée (AGTTCA) présente dans le promoteur de CYP3A (élément DR-3) est capable de lier un hétérodimère formé de PXR et du récepteur de l'acide rétinolique (RXR). Ce site DR-3 relie *via* PXR la transactivation en réponse à des dérivés de la prégnénolone. Comme il a été observé pour d'autres récepteurs nucléaires, la liaison de ses ligands à PXR conduit à une interaction entre le co-activateur des récepteurs des stéroïdes (SRC-1) et PXR [4]. La recherche des différents ligands de PXR n'est pas sans surprise. Non seulement ce récepteur est activé par des stéroïdes naturels comme la progesté-

rone, la prégnénolone, et leurs métabolites hydroxylés en 17, mais aussi par des dérivés synthétiques de la prégnénolone (6,16 α -diméthyl prégnénolone) et des glucocorticoïdes de synthèse comme la dexaméthasone et certains de ses dérivés. De façon surprenante l'antagoniste de la progestérone RU486 active PXR comme la progestérone naturelle et les glucocorticoïdes naturels (cortisol ou corticostérone) n'ont pas d'effet sur PXR à la différence de la dexaméthasone qui est un glucocorticoïde synthétique. La découverte du récepteur PXR va certainement conduire à reconsidérer les mécanismes d'action des stéroïdes avec de très probables conséquences sur leur rôle en pathologie humaine et leur utilisation en thérapeutique.

[1. Janowski BA, *et al. Nature* 1996; 383: 728-31.]

[2. Lala DS, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4895-900.]

[3. Kliewer SA, *et al. Cell* 1998; 92: 73-82.]

[4. Gelman L, *et al. Med Sci* 1997; 13 : 961-70.]