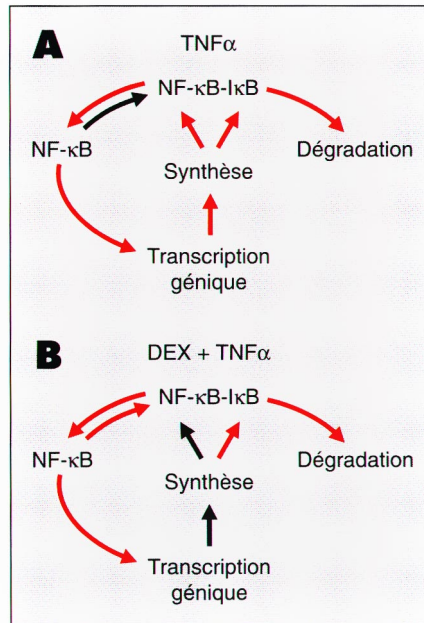


## Glucocorticoïdes et inhibition du système NF- $\kappa$ B

Depuis plusieurs décennies, les glucocorticoïdes ont acquis une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens contre les maladies dites inflammatoires. Si leur efficacité a été largement confirmée, leurs mécanismes d'action moléculaire n'étaient encore que très mal compris. Les travaux simultanés de deux équipes (A. Baldwin, Chapel Hill, NC et M. Karin, San Diego, CA, USA) permettent désormais de mieux comprendre leur mode d'action : ils interfèrent dans la régulation du système NF- $\kappa$ B, activateur transcriptionnel bien connu des gènes de l'inflammation [1, 2].

Si l'inhibition par les corticoïdes de la fixation du complexe AP1 sur son élément de réponse avait déjà été démontrée, elle ne permettait pas d'expliquer à elle seule tous les effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes. En effet, de nombreux gènes cibles des corticoïdes sont dépourvus d'éléments de réponse à AP1, et sont pourtant inhibés par ces derniers. L'attention se trouvait donc déplacée vers le facteur de transcription NF- $\kappa$ B, dont le rôle est déterminant pour l'activation des gènes de l'inflammation [3, 4]. Récemment, il avait été montré que les récepteurs des glucocorticoïdes activés pouvaient s'associer physiquement aux sous-unités constituant NF- $\kappa$ B et, ainsi, en empêcher la translocation nucléaire et la liaison à l'ADN [5]. Un deuxième mécanisme d'action des glucocorticoïdes à travers l'inhibition de l'action de NF- $\kappa$ B est décrit aujourd'hui. Rappelons que NF- $\kappa$ B est retenu dans le cytoplasme des cellules non stimulées par sa fixation à un inhibiteur, I $\kappa$ B [3, 4]. L'activation de ces cellules à la suite de stimuli inflammatoires, tels que ceux provoqués par les cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  par exemple), entraîne la phosphorylation d'I $\kappa$ B et sa dégradation protéolytique ; en conséquence, la dissociation du complexe NF $\kappa$ B/I- $\kappa$ B permet la translocation de NF- $\kappa$ B du cytoplasme vers le



**Figure 1. Action du glucocorticoïde dexaméthasone sur le système NF- $\kappa$ B.** **A :** la stimulation de cellules du système immunitaire par le TNF $\alpha$  entraîne la dégradation rapide de I $\kappa$ B $\alpha$ . NF- $\kappa$ B peut ainsi être transloqué du cytoplasme au noyau et y induit la transcription des gènes codant, d'une part, pour les molécules réglant la réponse biologique et, d'autre part, pour p50 (sous-unité de NF- $\kappa$ B) et I $\kappa$ B $\alpha$ , nouvellement synthétisé, se réassociant, à NF- $\kappa$ B met fin à l'activation ( $\rightarrow$ ). **B :** en présence de dexaméthasone (DEX), la synthèse d'I $\kappa$ B $\alpha$  est immédiatement augmentée, du fait de l'augmentation de la transcription de son gène. Le transfert nucléaire de NF- $\kappa$ B induit par TNF $\alpha$  est inhibé par sa réassociation avec les nouvelles molécules de I $\kappa$ B $\alpha$ . En outre, la DEX forme un complexe avec son récepteur et NF- $\kappa$ B qui empêche ce dernier de se lier à l'ADN, ce qui bloque la transcription des gènes.

noyau (*m/s n° 4, vol. 11, p. 642*). Ce transfert permet alors la fixation de NF- $\kappa$ B à son élément de réponse, puis l'activation de la transcription de nombreux gènes de la réponse immuno-inflammatoire.

Les deux équipes démontrent que, tant *in vitro* qu'*in vivo*, les glucocorticoïdes, après s'être complexés à leurs récepteurs nucléaires, puis fixés sur leur élément de réponse, induisent la transcription immédiate d'I $\kappa$ B. Le facteur I $\kappa$ B synthétisé se complexe de nouveau avec NF- $\kappa$ B qu'il retient dans le cytoplasme ou qu'il peut aussi déplacer du noyau vers le cytoplasme. Ainsi donc, une boucle de rétrocontrôle négatif peut expliquer l'inhibition transcriptionnelle des gènes de l'inflammation induite par les glucocorticoïdes (*figure 1*).

La caractérisation de ce mode d'action des glucocorticoïdes par l'intermédiaire d'une modulation du système NF- $\kappa$ B permet d'envisager l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de cette voie, qui seraient dénués des effets indésirables des corticoïdes. L'aspirine, mais à très hautes doses, s'est d'ailleurs déjà montrée capable de telles propriétés anti-inflammatoires *via* l'inhibition de la signalisation relayée par NF- $\kappa$ B (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1164*).

A.M.  
E.B.

1. Scheinman RJ, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin Jr AS. Role of transcriptional activation of I $\kappa$ B $\alpha$  in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995 ; 270 : 283-6.
2. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- $\kappa$ B activity through induction of I $\kappa$ B synthesis. *Science* 1995 ; 270 : 286-90.
3. Costello R, Lecine P, Kahn-Perlès B, Algarté M, Lipcey C, Olive D, Imbert J. Activation du système de facteurs de transcription Rel/NF- $\kappa$ B. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 957-65.
4. Israël A. Les protéines Rel/NF- $\kappa$ B et I $\kappa$ B : nouvelles données sur la structure, la fonction et la régulation. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1017-20.
5. Scheinman RJ, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin Jr AS. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF- $\kappa$ B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol* 1995 ; 15 : 943-53.