
Robert Barouki

S *tress* oxydant, hypoxie, choc thermique, *stress* chimique, *stress* génotoxique, dénaturation protéique, surcharge des organites, choc osmotique, rayonnements ionisants, *stress* mécanique, étirement, cisaillement... La liste est bien longue de toutes les agressions que l'environnement peut infliger à une cellule. Devant de tels défis, deux options s'offrent aux cellules : l'adaptation ou la mort. Le terme d'adaptation recouvre en réalité une grande variété de réactions cellulaires allant de la mise en route de mécanismes de résistance et de réparation jusqu'à l'intégration des processus déclenchés par les *stress* dans le fonctionnement normal et la différenciation de certaines cellules.

L'étude des *stress* a connu des développements impressionnants ces dernières années. De nombreux chercheurs ont pris conscience de l'implication des *stress* dans la pathogénie de plusieurs maladies. En effet, outre les manifestations spécifiques de chaque maladie, il est apparu que des processus communs étaient mis en jeu et pouvaient contribuer à la progression pathologique. Ainsi, divers travaux ont montré l'implication du *stress* oxydant dans les maladies cancéreuses, cardiovasculaires, métaboliques et neurodégénératives, ainsi que dans le mode d'action des toxiques [1, 2]. La mise en évidence de ces processus communs a pour corollaire la mise au point de thérapeutiques adjuvantes communes à plusieurs maladies, mais dont l'utilité reste cependant à démontrer.

A l'échelle cellulaire, le *stress* est souvent défini comme une modification aiguë ou chronique des paramètres normaux de l'environnement cellulaire. Or, ces paramètres diffèrent

selon les cellules et les organismes. Par exemple, l'une des principales fonctions des cellules endothéliales est d'être exposées à des variations de pression et de forces de friction dues au débit sanguin. Elles présentent donc une adaptation spécifique à un *stress* mécanique permanent [3]. L'intensité de ce *stress* dépend des forces hémodynamiques et contribue à la pathogénie de certaines maladies cardiovasculaires. De même, les hépatocytes, qui sont particulièrement exposés au flux entrant de xénobiotiques possèdent un équipement enzymatique adapté leur permettant de métaboliser et d'éliminer ces composés [4]. Ainsi, les conséquences d'un *stress*, sinon sa définition même, dépendent de la nature de la cellule, de sa fonction physiologique et de son stade de différenciation.

A cet aspect qualitatif de la définition d'un *stress*, s'ajoute un aspect quantitatif souvent difficile à apprécier et qui est bien illustré par le *stress* oxydant. L'inflammation, de nombreux xénobiotiques et divers rayonnements entraînent une augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène dans la cellule (ERO pour espèces réactives de l'oxygène) [1, 2]. Les altérations cellulaires induites par le *stress* oxydant dépendent de son intensité. A des niveaux faibles d'ERO, l'équipement cellulaire constitué de glutathion et d'enzymes anti-oxydantes suffit à éviter une toxicité importante. La régulation de l'expression des gènes par les ERO permet aussi de renforcer les défenses anti-oxydantes et de réduire la production de ces composés. A des taux plus élevés entraînant des altérations très importantes, les processus d'apoptose ou de nécrose sont mis en jeu. Une analyse plus précise de ces événements

ADRESSE

R. Barouki : Inserm U. 490, Université René-Descartes, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France.

est difficile dans la mesure où les ERO ont de nombreuses cibles cellulaires – protéines, ADN, ARN et lipides – dont l'oxydation participe au phénomène toxique. De plus, le terme ERO recouvre plusieurs entités moléculaires dont la quantité et la contribution propre sont parfois difficiles à estimer.

Le stress des organites

Les *stress* sont habituellement définis selon la nature chimique ou physique de l'agent causal. L'étude de leurs mécanismes permet, pour certains d'entre eux, de proposer une classification selon l'organite ou le compartiment cellulaire mis en jeu. Outre la place centrale qu'elle occupe dans le métabolisme énergétique, la mitochondrie joue un rôle de premier plan dans les processus de mort cellulaire, en particulier à la suite d'un *stress*. Des travaux récents, montrent l'implication de la mitochondrie dans le déclenchement du processus apoptotique, notamment par le relargage du cytochrome c, de caspases et de l'AIF (*apoptosis inducing factor*) ([5], *m/s* 1999, n° 3, p. 436). La mitochondrie est un des acteurs principaux de l'équilibre redox cellulaire et, de par la production d'ATP, oriente la cellule dans la voie de l'apoptose ou de la nécrose. La toxicité de nombreux médicaments est expliquée par une altération de diverses fonctions mitochondriales [6]. Le rôle central de la mitochondrie dans l'homéostasie cellulaire est parfaitement illustré par les conséquences pathologiques liées au dysfonctionnement de cet organite dans certaines maladies génétiques (*m/s* 1999, n° 11, p. 1314) [7].

Les dysfonctionnements du réticulum endoplasmique sont aussi à l'origine de divers *stress* cellulaires qui ont été étudiés dans des cellules de mammifères et dans les levures [8, 9]. Un premier type de *stress* est dû à la dénaturation des protéines du réticulum, en particulier lorsque la glycosylation et la formation des ponts disulfures est altérée. La cellule réagit en augmentant la synthèse de protéines chaperones du réticulum et en activant le facteur GADD 153 (UPR : *unfolded protein response*). Chez la levu-

re, le mécanisme met en jeu la protéine Ire1p qui possède une activité protéine kinase et une activité endonucléase. Cette dernière activité permet à cette protéine d'épisser spécifiquement l'ARNm du facteur transcriptionnel Hac1 et de transmettre ainsi le signal de *stress* au niveau génique. Un autre type de *stress* est observé lorsque le réticulum est surchargé en protéines (EOR : *endoplasmic overload response*). La réponse à ce *stress*, qui peut s'observer à l'occasion d'une synthèse accrue de protéines, d'accumulation de protéines mutées ou d'infection virale, semble mettre en jeu le facteur NFκB ainsi qu'une augmentation des ERO et du calcium intracellulaire.

L'accumulation dans le réticulum endoplasmique de protéines à conformation anormale est observée dans de nombreuses maladies comme certaines formes de maladie d'Alzheimer ou de mucoviscidose [9]. Les *stress* du réticulum endoplasmique pourraient ainsi contribuer à la pathogénie de ces maladies. Plus généralement, les dépôts de protéines dans différents compartiments intra- ou extracellulaires sont des manifestations fréquentes de nombreuses maladies, comme l'amyloïdose, la fibrose ou les maladies à prions. Les mécanismes mis en jeu peuvent être très différents, ces protéines étant soit mutées, altérées de différentes manières ou produites en grande quantité. Cependant, l'accumulation de macromolécules à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule peut déclencher une réaction cellulaire qui mérite d'être davantage explorée. On peut rapprocher de ces processus le dépôt de fibres synthétiques comme celles de l'amiante (*voir* l'article M.C. Jaurand et F. Lévy, p. 1370 de ce numéro).

La prolifération des peroxyosomes s'apparente aussi à un *stress* d'organite. Des médicaments comme les fibrates, des herbicides, des pesticides, et certains acides gras induisent des gènes codant pour des enzymes peroxyosomales, ce qui se traduit par une prolifération des peroxyosomes et, à long terme chez les rongeurs, par l'apparition de tumeurs. Le rôle du récepteur

PPARα dans l'induction de ces gènes est bien établi mais les autres mécanismes de la toxicité liée à la prolifération des peroxyosomes restent discutés (*voir* l'article de S. Chevalier *et al.*, p. 1388 de ce numéro).

La régulation de l'expression des gènes est une étape essentielle de la propagation des différents *stress*. Elle implique un dialogue entre l'organite qui est la première cible d'un *stress* et le noyau cellulaire. Les molécules impliquées dans la signalisation entre les organites commencent à être connues ; les protéines Ire1p, Hac1p, et les protéines relarguées par les mitochondries au cours de l'apoptose ont déjà été citées. D'autres seront vraisemblablement mises en évidence dans les années à venir. Le noyau cellulaire peut aussi être la première cible de molécules toxiques ou de rayonnements qui altèrent la structure de l'ADN et entraînent ainsi un *stress* génotoxique. Dans ce cas, le signal part du noyau et affecte les autres organites. Le *stress* génotoxique et le rôle de la protéine p53 ont été très étudiés et ne seront pas traités ici [10]. Enfin, la membrane plasmique peut aussi être la première cible d'une agression physique ou chimique. Ainsi, il est à présent établi que la membrane plasmique, en particulier certains récepteurs à activité tyrosine kinase, est au moins partiellement à l'origine du signal de *stress* déclenché par les rayonnements UV [11].

Les stress font les ERO

Il existe une littérature très abondante reliant chacun des mécanismes de *stress* cités ci-dessus et la production d'espèces réactives de l'oxygène. Ainsi, la dioxine dont les effets sont relayés par le récepteur Ah entraîne une augmentation des ERO probablement à la suite de l'induction de certains cytochromes P450 (*voir* l'article de P. Lesca et T. Pineau, p. 1379 de ce numéro). De même, la prolifération des peroxyosomes s'accompagne d'un *stress* oxydant (*voir* l'article de S. Chevalier *et al.*, p. 1388 de ce numéro). La production d'ERO a aussi été rapportée au cours du choc thermique, des *stress* mécaniques et même au cours de l'hypoxie. Certains auteurs ont

suggéré que le *stress* oxydant constitue un processus commun à de très nombreux *stress*. Mécanisme unique ou pensée unique ? Dans certains cas, il y a d'importantes controverses quant à l'implication du *stress* oxydant. Par exemple, au cours de l'hypoxie, la production des ERO par la mitochondrie et leur rôle dans la transmission du signal hypoxique demeurent controversés [12]. Une des raisons de ces difficultés est l'interprétation de certaines données, notamment celles concernant l'utilisation de molécules anti-oxydantes dont les effets sont souvent complexes. Il semble néanmoins clair que le *stress* oxydant est une des composantes principales de nombreux autres *stress*. S'il ne peut rendre compte à lui seul des réactions cellulaires à ces *stress* qui sont parfois très spécifiques, il constitue malgré tout un mécanisme essentiel du dialogue entre les différents compartiments cellulaires, et notamment dans la modulation de l'expression génique.

Si la science des *stress* intéresse de nombreuses disciplines, la toxicologie offre cependant des outils et des

illustrations typiques des mécanismes des *stress*. Quelques articles présentés dans ce numéro décrivent les modes d'action de certains toxiques, principalement ceux de l'environnement. Les questions soulevées par ces articles vont bien au-delà des effets propres de chaque toxique et concernent d'autres processus physiologiques ou pathologiques, ce qui illustre bien la dimension « transversale » de l'étude des *stress* ■

RÉFÉRENCES

1. Morel Y, Barouki R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* 1999 ; 342 : 481-96.
2. Morel Y, Barouki R. Influence du *stress* oxydant sur la régulation des gènes. *Med Sci* 1998 ; 14 : 713-21.
3. Resnick N, Gimbrone MA. Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. *Faseb J* 1995 ; 9 : 874-82.
4. Beaune P. Les cytochromes P450 humains : applications en toxicologie. *Med Ther* 1998 ; 4 : 493-9.
5. Susin SA, Lorenzo HK, Zanzani N, *et al*. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis inducing factor. *Nature* 1999 ; 397 : 441-6.
6. Berson A, Fromenty B, Letteron P, Pessayre D. Role of mitochondria in drug-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 59-72.
7. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussaud K, *et al*. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia : a preliminary study. *Lancet* 1999 ; 7 : 477-9.
8. Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum : coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev* 1999 ; 13 : 1211-33.
9. Pahl HL. Signal transduction from the endoplasmic reticulum to the cell nucleus. *Physiol Rev* 1999 ; 79 : 683-701.
10. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997 ; 88 : 323-31.
11. Rosette C, Karin M. UV light and osmotic stress : activation of the JNK cascade through multiple growth factors and cytokine receptors. *Science* 1996 ; 274 : 1194-7.
12. Semenza GL. Perspectives on oxygen sensing. *Cell* 1999 ; 98 : 281-4.

TIRÉS À PART

R. Barouki.



26^e SYMPOSIUM EUROPÉEN DES PEPTIDES

Montpellier, France
10-15 septembre 2000

- Le 26^e Symposium Européen des Peptides (26th EPS) aura lieu à Montpellier, France du 10 au 15 septembre 2000. C'est un événement biennal, qui regroupe plus d'un millier de personnes et qui est le congrès de référence dans le monde du **Peptide** (le dernier symposium, qui s'est déroulé en France, a été organisé par le Professeur Bricas en 1968). Il est organisé sous les auspices de la Société Européenne des Peptides (EPS) et, cette année, du Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP). L'organisateur, le Professeur Jean Martinez, vous attend à Montpellier.
- Un présymposium sur le suivi analytique des réactions organiques sur support solide aura lieu le samedi 9 septembre 2000 et est organisé par le Professeur Jean-Louis Aubagnac.
- Consultez notre site web pour toute information et inscription.

Site web : http://ww2.pharma.univ.montp1.fr/26_EPS

Date limite d'inscription : 1^{er} mars 2000