

FHL2 et PIAS1, deux co-activateurs impliqués dans la spécificité d'action des androgènes

L'action cellulaire et moléculaire des androgènes dépend de la concentration en récepteur des androgènes et du potentiel enzymatique des cellules cibles leur permettant de transformer certains précurseurs (DHAS, $\Delta 4A_2$) en testostérone, et surtout de convertir la testostérone en dihydrotestostérone grâce à l'action de l'enzyme 5- α -réductase [1]. En fait, le niveau de transcription des gènes témoins par les androgènes pourrait dépendre du taux des cofacteurs transcriptionnels, capables de moduler l'activité transcriptionnelle du récepteur des androgènes. Le nombre de co-activateurs ou co-inhibiteurs des récepteurs nucléaires [2] rend difficile la compréhension de leur rôle physiologique. Leur équilibre détermine la réponse cellulaire à une hormone donnée. Ces cofacteurs sont organisés dans des complexes multiprotéiques (figure 1) qui permettent de faciliter l'accès des récepteurs nucléaires et de la machinerie transcriptionnelle à leurs gènes cibles en remodelant la chromatine et l'organisation des histones. Nombre de ces cofacteurs interagissent non seulement avec les récepteurs nucléaires mais aussi avec d'autres facteurs de transcription [3]. Parmi les cofacteurs décrits pour le récepteur des androgènes, deux d'entre eux récemment isolés, FHL2 (*four and an half lim-only protein 2*) et PIAS1 (*protein inhibitor of activated STAT-1*), pourraient, par leur spécificité d'action et d'expression, contribuer au contrôle spécifique de l'action des androgènes dans une cellule cible donnée.

FHL2 est exprimée spécifiquement dans la prostate

Isolée par la méthode de double hybride, FHL2 est une protéine de 32

kDa qui possède une capacité de transactivation intrinsèque [4]. Les tests d'interaction *in vitro* démontrent que FHL2 interagit directement avec le récepteur des androgènes. Les investigations *in vivo*, sur des promoteurs naturels, démontrent que FHL2 augmente l'activité transcriptionnelle du récepteur des androgènes en présence de ligand agoniste mais n'a en revanche aucun effet sur le récepteur des minéralocorticoïdes, de la progestérone, ni sur celui des glucocorticoïdes, qui appartiennent tous à la superfamille des récepteurs nucléaires. FHL2 semble donc, à ce jour, être le premier coactivateur spécifique du récepteur des androgènes.

Les analyses structure-fonction ont permis de démontrer que la partie amino terminale et la partie carboxy terminale du récepteur sont nécessaires pour son interaction avec FHL2. En effet, la délétion soit de l'hélice H12 du LBD (*ligand binding domain*) du récepteur des androgènes contenant le domaine AF-2, soit de sa partie amino terminale, empêche l'interaction récepteur-FHL2. Il est vraisemblable que les parties amino et carboxy terminales du récepteur créent une surface d'interaction avec le coactivateur. De plus, contrairement à la famille des p160, qui interagissent avec la partie LBD du récepteur des androgènes par l'intermédiaire de

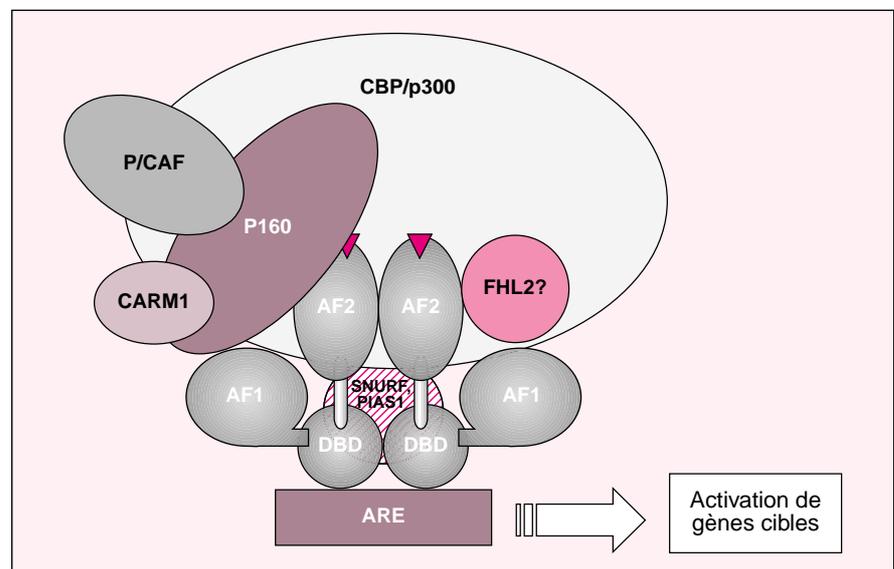


Figure 1. **Coactivateurs du récepteur des androgènes.** Le récepteur des androgènes se lie sur une séquence spécifique (ARE pour androgène response element) de ses gènes cibles par l'intermédiaire de son domaine DBD (DNA binding domain). La plupart des coactivateurs transcriptionnels ne sont pas spécifiques du récepteur des androgènes. En revanche, FHL2 est exprimée spécifiquement dans la prostate et interagit avec le récepteur au niveau des domaines AF2 et AF1 situés respectivement dans les régions amino- et carboxy-terminales. PIAS1 est exprimée dans les testicules et interagit avec le DBD du récepteur.

motifs LXXLL [5, 6], FHL2 ne possède pas de tels motifs. Les motifs du récepteur des androgènes impliqués dans cette interaction n'ont pas été identifiés.

FHL2 semble exprimé spécifiquement dans la prostate et le myocarde et les analyses d'immunohistochimie montrent que la protéine FHL2 est présente dans les cellules épithéliales de prostate. On sait que dans la prostate, le récepteur des androgènes contrôle de manière spécifique l'expression de nombreux gènes comme celui codant la probasine, une protéine sécrétée dans le fluide prostatique mais dont la fonction est encore mal connue [7]. FHL2, qui est un coactivateur de la transactivation de ce gène par le récepteur des androgènes [4], apparaît donc comme un régulateur de l'expression des gènes activés par les androgènes dans la prostate. Il sera donc particulièrement intéressant d'évaluer son rôle éventuel dans le développement du cancer de la prostate.

PIAS1 est exprimé dans les testicules

PIAS1, isolée aussi par la méthode de double hybride, est une protéine de 76 kDa coactivatrice du récepteur des androgènes et du récepteur des glucocorticoïdes [8]. Elle agit en revanche comme un corépresseur du récepteur de la progestérone. Elle interagit avec le DBD (*DNA binding domain*) du récepteur des androgènes par sa partie amino terminale qui contient trois motifs LXXLL dont l'implication dans cette interaction n'a pas, jusqu'à présent, été démontrée. PIAS1 augmente de manière significative l'activité transcriptionnelle du récepteur des androgènes en présence de ligand agoniste et celle du récepteur des androgènes constitutivement actif (tronqué de sa partie LBD).

En fait, PIAS1 est une protéine multifonctionnelle, qui interagit non seu-

lement avec différents récepteurs nucléaires, mais aussi avec STAT-1 et avec la Gu RNA hélicase bien que le rôle de cette interaction ne soit pas encore défini. Il reste à déterminer en quoi la liaison d'une hélicase peut influencer les interactions de PIAS1 avec les récepteurs nucléaires et STAT1.

Les transcrits de PIAS1 ont été détectés dans le testicule humain adulte et chez le primate, *Macaca mulatta*. Chez le rat, l'expression des transcrits de PIAS1 est faible de 20 à 25 jours puis augmente, de 30 à 75 jours, dans les cellules spermatiques en développement. Dans le testicule de l'homme et de la souris, PIAS1 et le récepteur des androgènes sont coexprimés dans les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig. Il est démontré que la stimulation de la spermatogenèse par les androgènes est relayée par la régulation de l'expression de gènes cibles [9]. PIAS1 pourrait donc jouer un rôle dans la spermatogenèse mais aussi contrôler d'autres mécanismes cellulaires dans le testicule *via* la transactivation par STAT-1 et d'autres récepteurs nucléaires. Cette protéine pourrait en outre être impliquée dans des interactions fonctionnelles entre ces différentes voies de transduction. De plus, du fait de son interaction avec les hélicases, elle pourrait influencer le remodelage de la chromatine.

Conclusion

Même s'il reste à déterminer le rôle et les mécanismes d'action précis de ces deux coactivateurs des récepteur des androgènes, on peut supposer que FHL2, par sa spécificité d'action et d'expression, soit impliquée dans le développement hyperplasique ou néoplasique des cellules de la prostate, et que PIAS1 joue un rôle dans la maturation des spermatozoïdes.

1. Poujol N, Sultan C. Action moléculaire des androgènes et relation structure-fonction du récepteur des androgènes *Med Sci* 2000; 16: 793-802.
2. Robyr D, Wolffe AP, Wahli W. Nuclear hormone receptor coregulators in action: diversity for shared tasks. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 329-47.
3. Xu L, Glass CK, Rosenfeld MG. Coactivator and corepressor complexes in nuclear receptor function. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 140-7.
4. Muller JM, Isele U, Metzger E, et al. FHL2, a novel tissue-specific coactivator of the androgen receptor. *EMBO J* 2000; 19: 359-69.
5. Poujol N, Wurtz JM, Tahiri, B, et al. *J Biol Chem* 2000 (sous presse).
6. Berrevoets CA, Doesburg P, Stekete K, Trapman J, Brinkmann AO. Functional interactions of the AF-2 activation domain core region of the human androgen receptor with the amino-terminal domain and with the transcriptional coactivator TIF2 (transcriptional intermediary factor2) *Mol Endocrinol* 1998; 12: 1172-83.
7. Trapman J, Brinkmann AO. The androgen receptor in prostate cancer. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 752-60.
8. Tan J, Hall SH, Hamil KG, et al. Protein inhibitor of activated STAT-1 (signal transducer and activator of transcription-1) is a nuclear receptor coregulator expressed in human testis. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 14-26.
9. Bremner WJ, Millar MR, Sharpe RM, Saunders PT. Immunohistochemical localization of androgen receptors in the rat testis: evidence for stage-dependent expression and regulation by androgens. *Endocrinology* 1994; 135: 1227-34.

Jérôme Gobinet Stéphan Jalaguiet

Inserm U. 439, Pathologie moléculaire des récepteurs nucléaires, 70, rue de Navacelles, 34090 Montpellier, France.

Charles Sultan

Inserm U. 439; Service d'hormonologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France; Unité endocrinologie pédiatrique, Hôpital A.-de-Villeneuve, Montpellier, France.