

Réglage fin de la transcription par les co-facteurs des récepteurs hormonaux nucléaires

Les récepteurs hormonaux nucléaires forment une super-famille de facteurs de transcription activés par la liaison d'un ligand (hormones stéroïdes ou thyroïdiennes, vitamines A et D, certains acides gras ou prostaglandines) [1]. La régulation de l'expression des gènes cibles nécessite l'interaction hormono-dépendante de ces récepteurs avec différents co-facteurs transcriptionnels qui servent de relais au signal d'activation de la transcription. Différents co-activateurs des récepteurs nucléaires ont été identifiés par des approches *in vitro* ou par la technique du double hybride chez la levure [2].

A de rares exceptions près, tous les co-facteurs transcriptionnels qui sont recrutés par les récepteurs en présence d'hormone contiennent un ou plusieurs motifs LxxLL (*m/s* 1997, n° 10, p. 1212). Plusieurs de ces molécules, telles que CBP (*CREB binding protein*), SRC-1 (*steroid receptor co-activator*) ou p/CAF (*p300/CBP associated factor*) possèdent une activité acétyltransférase et sont donc capables d'acétyler les histones, ce qui semble conduire à la déstabilisation de la structure nucléosomale et faciliter ainsi la transcription [3].

Pour d'autres molécules telles que RIP140 (*receptor interacting protein*), la fonction est beaucoup moins claire, même si certaines études suggèrent un rôle positif sur l'activation de la transcription [4, 5]. Un article récent du groupe de J.A. Gustafsson (Huddinge, Suède) propose que RIP140 pourrait, en fait, contrebalancer l'action des co-activateurs tels que SRC-1 [6]. Dans des expériences de transfection transitoire, RIP140

exerce un effet négatif sur l'activité transcriptionnelle relayée par différents récepteurs nucléaires [4, 6]. Le groupe suédois montre, en outre, que RIP140 s'oppose à l'effet positif de SRC-1 sur l'expression d'un gène rapporteur contenant un élément de réponse au récepteur PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*). Cet effet dominant négatif pourrait s'expliquer par la compétition entre les deux facteurs pour un même site de liaison sur le récepteur. Cela est

confirmé par le fait que, dans des expériences d'interaction *in vitro*, la fixation de SRC-1 radiomarquée au récepteur PPAR γ est complètement bloquée par la protéine RIP140 purifiée. Ces observations ne sont pas sans rappeler, par exemple, la liaison compétitive de la protéine E1A et du facteur p/CAF sur CBP, cette compétition pouvant expliquer l'effet négatif de E1A sur la voie de transmission du signal utilisant CBP/p300 [7].

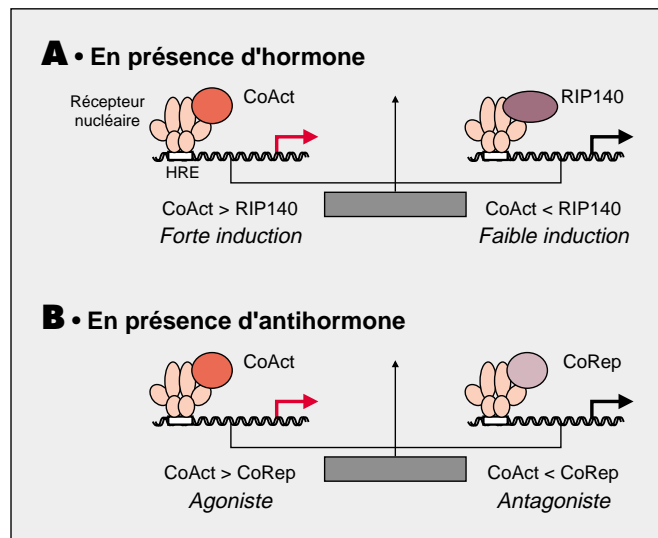


Figure 1. **Représentation schématique des conséquences de modifications de l'équilibre entre les différents co-facteurs des récepteurs nucléaires.** **A.** En présence d'hormone: l'expression relative de la protéine RIP140 et des co-activateurs (CoAct) de type SRC-1 pourrait régler l'amplitude de l'effet hormonal sur l'expression des gènes cibles. **B.** En présence d'antihormone: le rapport entre les concentrations de co-activateurs et celles des co-répresseurs SMRT et N-CoR (CoRep) semble rendre compte du niveau de l'effet agoniste partiel de certaines antihormones telles que le tamoxifène ou le RU486.

Le taux d'expression de RIP140 dans une cellule donnée pourrait donc, en modulant la composition du complexe d'activation recruté par les récepteurs nucléaires en présence d'hormone, régler le niveau de transcription des gènes cibles (*figure 1A*). L'expression de RIP140 étant augmentée par les œstrogènes dans les lignées cancéreuses mammaires humaines, nous avons également émis l'hypothèse que RIP140 pourrait être impliqué dans une boucle de rétrocontrôle négatif de l'activité des récepteurs des œstrogènes [4]. D'autres travaux publiés au cours des derniers mois avaient déjà mis à jour l'importance de l'équilibre entre co-facteurs et, plus précisément, du rapport entre co-activateurs et co-répresseurs. Les co-répresseurs N-CoR et SMRT ont été initialement identifiés comme les médiateurs de la répression exercée, en absence de ligand, par les récepteurs nucléaires tels que RAR, TR ou COUP-TF (*m/s 1996, n° 2, p. 234*). Cette action résulte au moins partiellement du recrutement par ces co-répresseurs d'histone désacétylases qui s'opposent donc à l'action des co-activateurs sur la structure chromatienne. Différentes études suggèrent que ces co-répresseurs modulerait également l'activité transcriptionnelle des récepteurs des hormones stéroïdes (récepteurs des œstrogènes et de la progestérone) en présence d'antihormones telles que le tamoxifène ou le RU486 [8-11]. Dans des expériences de co-immunoprécipitation, le récepteur des œstrogènes interagit spécifiquement avec N-CoR en présence de 4-hydroxytamoxifène [11]. De plus, on a montré par transfection transitoire que la

surexpression de SMRT ou N-CoR abolissait l'activité agoniste partielle des antihormones alors que la micro-injection d'anticorps dirigés contre ces co-répresseurs produit l'effet inverse [8-11].

Le rapport co-activateurs/co-répresseurs définirait donc le niveau de l'activité agoniste de ces antihormones, celle-ci devenant importante si l'équilibre est favorable aux co-activateurs (*figure 1B*). Les conséquences en clinique d'un tel modèle sont évidentes puisqu'on pourrait expliquer ainsi les effets agonistes néfastes sur l'endomètre des anti-œstrogènes utilisés dans l'hormonothérapie des cancers du sein. De même, l'apparition du phénomène de résistance aux anti-œstrogènes de ces mêmes cancers mammaires peut résulter d'une modification de l'expression des co-facteurs transcriptionnels du récepteur des œstrogènes. Cette hypothèse est étayée par les résultats du groupe de DW Rose (La Jolla, CA, USA) qui montrent, dans un modèle de souris athymique, l'existence d'une corrélation inverse entre les concentrations de protéine N-CoR et l'acquisition par les cellules cancéreuses mammaires de la résistance aux effets antiprolifératifs du tamoxifène [11].

Des études cliniques visant à quantifier les différents co-facteurs dans des biopsies de tumeurs mammaires permettront de confirmer l'intérêt de la mesure de l'expression de ces gènes pour affiner la prédiction de la réponse aux anti-œstrogènes. Une étude pilote publiée au début de l'année suggère que, chez des patientes présentant un cancer du sein, des concentrations élevées

d'ARNm correspondant à SRC-1 sont associées à une réponse à l'hormonothérapie [12].

V.C.

1. Gronemeyer H, Laudet V. Transcription factors 3: nuclear receptors. *Protein Profile* 1995; 2: 1173-308.
2. Gelman L, Staels B, Auwerx J. Rôle des co-facteurs transcriptionnels dans la transduction des signaux hormonaux par les récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1997; 13: 961-70.
3. Taddei A, Almouzni G. Les acétyl-transférases et désacétylases des histones: des co-régulateurs de la transcription. *Med Sci* 1997; 13: 1205-11.
4. Cavaillès V, Dauvois S, L'Horsset F, Lopez G, Hoare S, Kushner PJ, Parker MG. Nuclear factor RIP140 modulates transcriptional activation by the estrogen receptor. *EMBO J* 1995; 14: 3741-51.
5. Joyeux A, Cavaillès V, Balaguer P, Nicolas JC. RIP140 enhances nuclear receptor-dependent transcription *in vivo* in yeast. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 193-202.
6. Treuter E, Albrechtsen T, Johansson L, Leers J, Gustafsson JA. A regulatory role for RIP140 in nuclear receptor activation. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 864-81.
7. Shikama N, Lyon J, LaThangue NB. The CBP/p300 family: integrating signals with transcription factors and chromatin. *Trends Biochem Sci* 1997; 7: 230-6.
8. Smith CL, Nawaz Z, Omalley BW. Coactivator and corepressor regulation of the agonist/antagonist activity of mixed antiestrogen 4-hydroxytamoxifen. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 657-66.
9. Jackson TA, Richer JK, Bain DL, Takimoto GS, Tung L, Horwitz KB. The partial agonist activity of antagonist occupied steroid receptors is controlled by a novel hinge domain-binding coactivators L7ISPA and the corepressors N-CoR and SMRT. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 693-705.
10. Zhang X, Jeyakumar M, Petukov S, Bagchi MK. A nuclear receptor corepressor modulates transcriptional activity of antagonist-occupied steroid hormone receptor. *Mol Endocrinol* 1997; 12: 513-24.
11. Lavinsky RM, Jepsen K, Heinzl T, et al. Diverse signalling pathways modulate nuclear receptor recruitment of N-CoR and SMRT complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2920-5.
12. Berns EMJJ, van Staveren IL, Klijn JGM, Foekens JA. Predictive value of SRC-1 for tamoxifen response of recurrent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48: 87-92.

CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998

PLASTICITÉ SYNAPTIQUE, DYNAMIQUE DES ASSEMBLÉES NEURONALES ET FLEXIBILITÉ DES REPRÉSENTATIONS COGNITIVES

AUSSOIS (France) - 30 novembre - 4 décembre 1998

Président :

FREGNAC Yves

CNRS, Institut Alfred-Fessard, Avenue de la Terrasse, F-91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

Phone - Téléphone : + 33 1 69 82 34 15 - Fax - Télécopie : + 33 1 69 82 34 27. E-mail - Courrier électronique : fregnac@iaf.cnrs-gif.fr

Conférenciers :

Bachevalier J., Bear M., Berthoz A., Bliss T., Changeux J.-P., Collingridge G., Crepel F., Dehaene S., De Schonen S., Doupe A., Edeline J.-M., Fox K., Frackowiak R., Frégnac Y., Gervais R., Gilbert C., Kew J., Konnerth A., Laroche S., Le Masson G., Markram H., Masson C., O'Keefe J., Polk T., Ramachandran V., Recanzone G., Rolls E., Sagi D., Salin P., Savage-Rumbaugh E.-S., Schultz W., Tanaka K., Vaadia E., Wilson M.