

M/S : médecine sciences



Interactions négatives entre récepteurs nucléaires et facteurs transcriptionnels

Negative cross-talk between nuclear receptors and transcription factors: implications in inflammation and oncogenesis

Virginie Vlaeminck-Guillem, Vincent Laudet and Martine Duterque-Coquillaud

Volume 19, Number 11, novembre 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/007285ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Article abstract

Nuclear receptors are transcription factors mediating a signal pathway that triggers the cell into differentiation. By contrast, membrane receptors mediate a proliferation signal pathway via a phosphorylation cascade that activates transcription factors such as NF- κ B and AP-1 complex. To allow efficient cellular integration of these contradictory signals, transcription factors mutually interact and modulate their transcription activity. Although often synergistic, these interactions can also be negative. They then result from various mechanisms acting either at the transcriptional level (competitive binding to DNA or to a common limitant cofactor...) or upstream DNA binding (inhibition of DNA binding, inhibition of phosphorylation...). Whatever the precise mechanisms, these negative interactions are significant *in vivo*. For instance, glucocorticoid and PPAR receptors repress the transcription activity of the pro-inflammatory factor NF- κ B. This partly explains the anti-inflammatory effects of their respective ligands (glucocorticoids and fibrates). Likewise, interactions between nuclear receptors and AP-1 complex are likely to participate to the anti-oncogenic activity of glucocorticoids and retinoic acid.

Cite this article

Vlaeminck-Guillem, V., Laudet, V. & Duterque-Coquillaud, M. (2003). Interactions négatives entre récepteurs nucléaires et facteurs transcriptionnels. *M/S : médecine sciences*, 19(11), 1121–1127.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

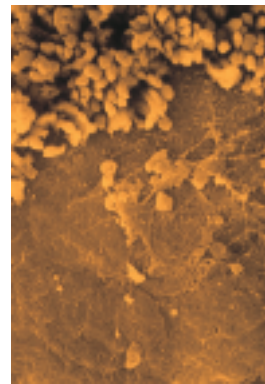
Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

> Les récepteurs nucléaires, médiateurs de la signalisation intracellulaire, sont des facteurs transcriptionnels dont la fonction principale est d'orienter la cellule vers un axe de différenciation donné. Par opposition, les récepteurs membranaires sont plutôt médiateurs d'un message de prolifération cellulaire, activant, par une cascade de phosphorylations, des facteurs transcriptionnels comme le facteur NF- κ B et le complexe AP-1. Pour permettre l'intégration de ces signaux extracellulaires, ces différents facteurs transcriptionnels interagissent entre eux et modulent leur activité transcriptionnelle réciproque. Souvent synergiques, ces interactions peuvent aussi être contradictoires et agir par des mécanismes variés, s'exerçant soit au niveau transcriptionnel (compétition pour l'ADN ou pour un cofacteur commun présent en quantités limitantes), soit en amont de la liaison à l'ADN (inhibition de la liaison à l'ADN, inhibition de la phosphorylation...). Quel qu'en soit le mécanisme précis, ces interactions négatives ont une importance physiologique *in vivo*. Ainsi, la répression exercée par les récepteurs des glucocorticoïdes ou les récepteurs PPAR sur le facteur pro-inflammatoire NF- κ B concourt aux effets anti-inflammatoires de leurs ligands respectifs (glucocorticoïdes et fibrates). De même, les interactions entre les récepteurs nucléaires et le complexe AP-1 participent à l'effet anti-oncogénique des glucocorticoïdes ou de l'acide rétinoïque. <

Interactions négatives entre récepteurs nucléaires et facteurs transcriptionnels

Virginie Vlaeminck-Guillem, Vincent Laudet, Martine Duterque-Coquillaud



V. Vlaeminck-Guillem:
Clinique Marc Linquette,
USNA, CHRU de Lille,
6, rue du Professeur Laguesse,
59037 Lille Cedex, France.

V. Laudet: Cnrs UMR 5665,
École Normale Supérieure
de Lyon, 46, allée d'Italie,
69394 Lyon Cedex 07, France.

M. Duterque-Coquillaud:
Cnrs UMR 8526,
Institut de Biologie de Lille,
BP 447, 1, rue Calmette,
59021 Lille Cedex, France.

virginie.vlaeminck@wanadoo.fr

La cellule vivante reçoit en permanence de nombreux signaux extérieurs, parfois contradictoires, auxquels elle doit répondre de façon adaptée. Cette réponse requiert l'intégration de plusieurs signaux simultanés qui sont captés par deux types de récepteurs, les récepteurs membranaires et les récepteurs nucléaires. Les récepteurs membranaires, après interaction avec leur ligand, transmettent un signal d'activation vers des facteurs transcriptionnels nucléaires *via* une cascade de phosphorylations. Les récepteurs nucléaires, situés par définition dans le noyau, se comportent eux-mêmes comme des facteurs transcriptionnels dont l'activité dépend de la liaison d'un ligand lipophile. Grâce à une organisation modulaire, comprenant un domaine de liaison à l'ADN, un domaine de liaison au ligand et un ou plusieurs domaines activateurs de la transcription, les récepteurs nucléaires sont capables de se fixer directement, le plus souvent sous forme

dimérique, sur des séquences spécifiques situées dans les régions régulatrices des gènes cibles qu'ils activent en présence du ligand. Les ligands des récepteurs nucléaires comprennent notamment les stéroïdes, les hormones thyroïdiennes, la vitamine D et l'acide rétinol. Ces ligands correspondent aux produits finaux de multiples voies métaboliques qui utilisent comme substrat principal un ou plusieurs nutriments issus de l'alimentation (tyrosine et iode pour les hormones thyroïdiennes, cholestérol pour les hormones stéroïdes, vitamine A pour l'acide rétinol...). Leurs actions physiologiques sont multiples mais, schématiquement, concourent plutôt à la différenciation cellulaire. Au contraire, les signaux véhiculés par les récepteurs membranaires induisent plutôt une prolifération cellulaire. L'orientation de la cellule vers la différenciation ou la prolifération résulte par conséquent de la prédominance relative de l'une ou l'autre de ces deux grandes voies de signalisation. Au niveau moléculaire, l'intégration de ces signaux contradictoires repose en partie sur des interactions négatives. Le but de cet article est d'illustrer les mécanismes d'interaction négative entre les récepteurs nucléaires et les autres facteurs transcriptionnels à travers deux grands processus physiopathologiques: l'inflammation et la cancérogenèse.

Le contrôle de l'inflammation

NF- κ B/Rel et récepteurs des glucocorticoïdes

La réponse inflammatoire est un processus complexe et crucial qui doit être à la fois efficace, pour permettre à l'organisme de résister aux agressions extérieures, et mesuré, pour éviter l'apparition de lésions cellulaires ou tissulaires. Cet équilibre délicat est assuré par l'action de facteurs pro- et anti-inflammatoires parmi lesquels on trouve le récepteur des glucocorticoïdes et les facteurs transcriptionnels membres de la famille NF- κ B/Rel.

La famille NF- κ B/Rel, dont la protéine p65/RelA est le prototype, est constituée de facteurs transcriptionnels dont l'expression, ubiquitaire, est particulièrement élevée dans les cellules immunocompétentes. Ils stimulent l'expression de nombreux gènes codant pour des acteurs des réponses inflammatoire et immunitaire comme les cytokines ou des molécules d'adhérence cellulaire. Initialement cyto-

plasmiques, les facteurs NF- κ B (*nuclear factor κ B*) sont des hétérodimères inactifs dont l'activation, induite par l'action de signaux extracellulaires, dépend de deux événements protéolytiques: la maturation de la sous-unité p105 en une protéine p50 et la dégradation de I κ B (*inhibitor of NF- κ B*), inhibiteur spécifique associé à NF- κ B (Figure 1). Les facteurs NF κ B sont alors transférés vers le noyau où ils exercent leur activité transcriptionnelle ciblée.

En l'absence de ligand, le récepteur des glucocorticoïdes (GR, *glucocorticoid receptor*) est séquestré dans le cytoplasme et maintenu sous forme inactive par association aux protéines de choc thermique (*heat shock proteins*) HSP90 et HSP56. La liaison du ligand induit un changement conformationnel du GR qui est de ce fait relargué des protéines HSP, phosphorylé et déplacé vers le noyau. Il se fixe alors sous forme d'homodimère sur des séquences spécifiques localisées dans les régions régulatrices des gènes cibles. De nombreux gènes cibles dont l'expression est réprimée par le GR sont au contraire activés par les facteurs NF- κ B. *In vitro*, GR et NF- κ B exercent un véritable antagonisme réciproque, chacun étant capable d'inhiber l'activité transcriptionnelle de l'autre [1].

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer le mécanisme de cet antagonisme réciproque, qui ne résulte pas d'une diminution mutuelle de l'expression

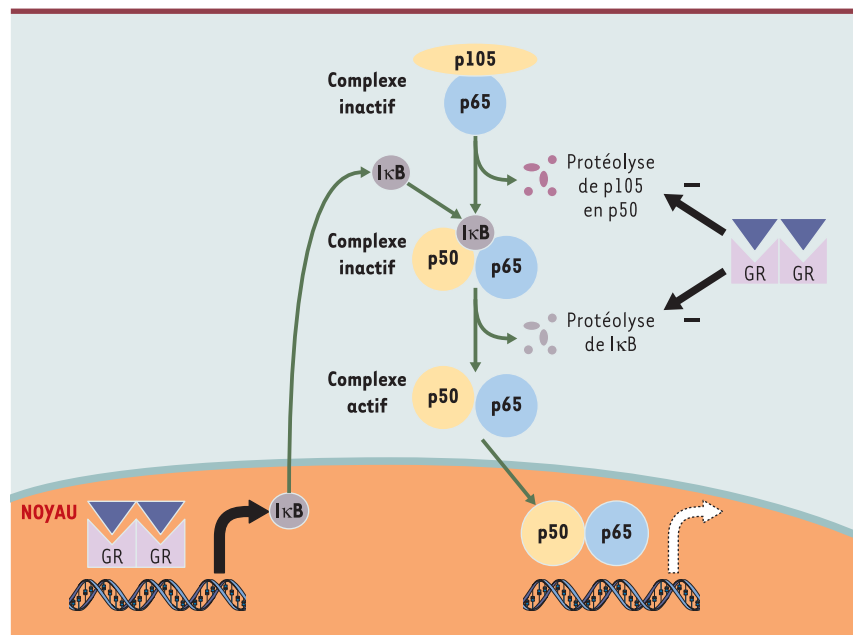


Figure 1. Inhibition de l'activité transcriptionnelle du facteur NF- κ B par le récepteur des glucocorticoïdes. L'activation du facteur NF- κ B résulte d'une maturation progressive par protéolyse: (1) de la protéine p105 en sous-unité p50, et (2) de la protéine inhibitrice I κ B. La forme active de NF- κ B est transférée dans le noyau où elle exerce son activité transcriptionnelle. Cette activité peut être inhibée par le récepteur des glucocorticoïdes (GR), qui, associé à son ligand, stimule l'expression de la protéine inhibitrice I κ B [3, 4] et inhibe sa protéolyse et celle de la p105 [5].

intracellulaire de ces deux facteurs [2]. Il pourrait, par exemple, être dû à un effet sur la disponibilité des formes actives. Effectivement, l'expression de la protéine I κ B α , sous-unité inhibitrice qui maintient NF- κ B sous forme cytoplasmique, est stimulée par le GR [3, 4]. Le GR pourrait donc réprimer l'activité de p65/RelA par augmentation de sa séquestration intracytoplasmique (Figure 1). Le GR pourrait également inhiber directement le processus protéolytique aboutissant à la dégradation des inhibiteurs I κ B et à la maturation des précurseurs (Figure 1) [5]. Ces mécanismes sont cependant controversés: ils ne sont pas toujours reproductibles et semblent restreints à certains tissus ou types

cellulaires [6, 7]. Une autre hypothèse propose que l'inhibition réciproque de GR et NF- κ B résulterait d'une interaction physique entre ces deux facteurs *via* leurs domaines de liaison à l'ADN [1, 8]: le domaine C du GR et le domaine Rel de NF- κ B [9]. Cependant, l'interaction physique entre GR et NF- κ B ne semble pas interférer avec leur liaison à l'ADN [10] comme le fait par exemple l'interaction entre le récepteur nucléaire PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) et le facteur NRF2 sur le promoteur du gène de la thromboxane-synthétase de rat [11]. Une troisième hypothèse, en faveur actuellement, propose une compétition de GR et NF- κ B pour un cofacteur commun. En effet, l'activité de ces facteurs de transcription est dépendante de leur interaction avec de nombreux

cofacteurs nucléaires. Si un cofacteur commun à ces deux voies d'activation est présent dans le noyau en quantité limitante, les deux facteurs transcriptionnels peuvent entrer en compétition pour sa liaison: le plus abondant détournerait ce cofacteur à son profit et inhiberait l'activité transcriptionnelle du moins abondant. Ce mécanisme est appelé *sqelching* par les auteurs anglo-saxons (Figure 2). Parmi les cofacteurs utilisés à la fois par les récepteurs nucléaires et les facteurs NF- κ B figurent des coactivateurs comme SRC-1 (*steroid receptor coactivator-1*). Ce sont des protéines qui assurent la liaison entre le facteur transcriptionnel et des complexes multiprotéiques activateurs qui, par acétylation des histones, induisent un relâchement de la chromatine permettant la transcription des gènes cibles. Une compétition pour la protéine SRC-1 expliquerait au moins partiellement l'interaction négative réciproque entre GR et NF- κ B [12]. D'autres candidats possibles sont les cofacteurs apparentés CBP et p300, dont la présence est nécessaire à un si grand nombre de facteurs transcriptionnels qu'ils sont actuellement définis comme des «co-intégrateurs», c'est-à-dire des protéines dont la présence en quantité limitante favorise l'activité d'un facteur transcriptionnel prédominant. Une compétition pour la protéine CBP a été évoquée pour expliquer de nombreuses interactions négatives entre facteurs transcriptionnels, comme par exemple l'antagonisme entre les récepteurs

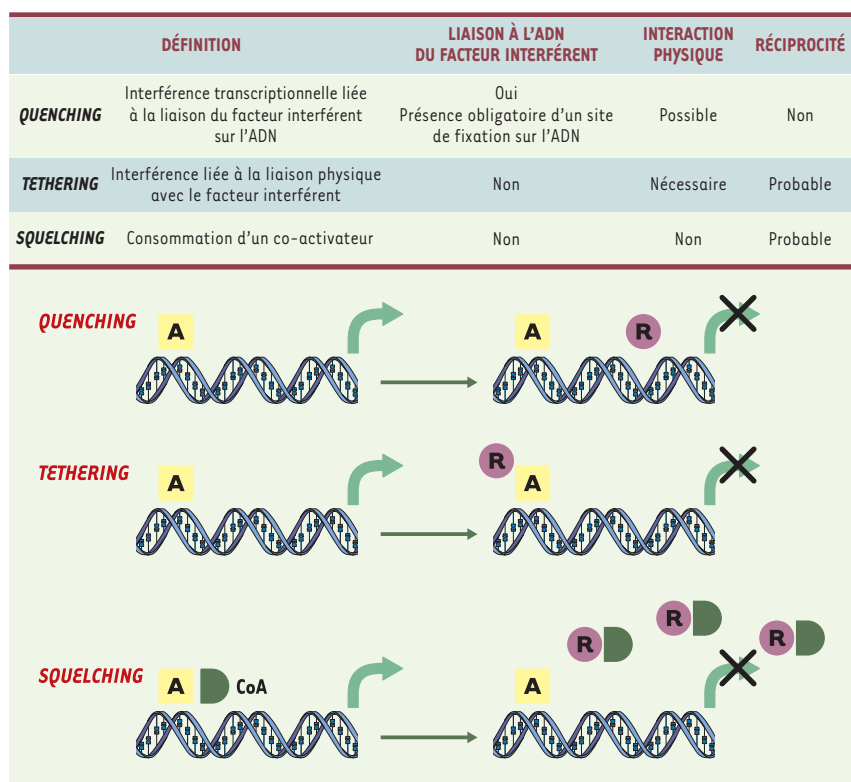


Figure 2. Les divers modes d'interactions négatives entre facteurs transcriptionnels: quenching, tethering ou sqelching. Les facteurs transcriptionnels activent la transcription de gènes cibles en stimulant l'activité de la machinerie transcriptionnelle de base. Cette interaction peut être directe ou indirecte et requérir l'action d'un ou plusieurs coactivateurs qui servent d'intermédiaires, éventuellement sous la forme de complexes multiprotéiques. Trois mécanismes d'inhibition de l'interaction avec la machinerie transcriptionnelle de base peuvent expliquer l'interférence négative d'un facteur transcriptionnel avec un autre. Dans le *quenching* (atténuation), la liaison à l'ADN du facteur répresseur ne perturbe pas la liaison du facteur activateur mais empêche les contacts avec la machinerie transcriptionnelle de base. La répression par *tethering* (accrochage) résulte de l'interaction physique directe avec le facteur interférent qui lui ne lie pas l'ADN. Le *sqelching* (engluement) est un mécanisme de compétition par lequel le facteur répresseur séquestre un ou des cofacteurs indispensables à l'activité transcriptionnelle du facteur cible.

nucléaires et le complexe AP-1 (*activating protein-1*) [13]. Elle ne semble pas devoir être retenue pour l'interaction entre GR et NF-κB, même si ces deux facteurs utilisent CBP comme cofacteur [14]. Finalement, un autre mécanisme récemment décrit pourrait concourir à l'antagonisme entre GR et NF-κB. NF-κB est capable de stimuler l'expression de l'isoformeβ du GR (GRβ), isoforme qui se comporte comme un inhibiteur endogène naturel de l'isoforme fonctionnelle α du GR [15]. NF-κB pourrait donc inhiber l'activité du GR en modifiant l'équilibre entre les isoformes α et β.

Autres interactions négatives avec NF-κB

Le GR n'est pas le seul récepteur nucléaire impliqué dans des interactions négatives avec NF-κB. Le récepteur des androgènes exerce lui aussi un antagonisme transcriptionnel réciproque avec NF-κB même si la signification physiologique de cette interaction n'est pas aussi claire que pour le GR [2]. Dans ce cas, la transcription du gène codant pour le récepteur des androgènes pourrait être inhibée directement par la fixation de NF-κB sur son promoteur [16]. Des interactions entre NF-κB et le récepteur des œstrogènes ou de la progestérone ont également été décrites [17-19] et pourraient avoir des conséquences physiologiques majeures, comme par exemple l'immunosuppression relative lors de la grossesse. Plus étayée est l'action anti-inflammatoire qu'exercent les récepteurs PPAR par leur interaction avec NF-κB [20, 21]. Les PPAR jouent un rôle majeur dans le métabolisme lipidique et glucidique. Alors que PPARγ favorise le stockage des lipides en stimulant la différenciation adipocytaire, PPARα stimule la dégradation oxydative des acides gras. Les ligands des PPAR sont des molécules naturelles, dérivées du métabolisme des acides gras, ou des molécules synthétiques, les fibrates, qui sont utilisées en thérapie comme agents hypolipémiants. Les études cliniques ont souligné l'intérêt des fibrates dans la prévention de l'infarctus du myocarde en montrant leur effet inhibiteur sur la progression de l'athérome artériel. Cet effet anti-athéromateux semble résulter directement de l'activité anti-inflammatoire de PPARα [20]. PPARα, stimulé par les fibrates, inhibe en effet l'activité transcriptionnelle de NF-κB sur le promoteur de l'interleukine-6, une cytokine pro-inflammatoire sécrétée dans la paroi artérielle, et de la cyclo-oxygénase 2, une enzyme responsable de la production des prostaglandines et des leucotriènes [20, 21]. Si un mécanisme de compétition pour un cofacteur commun semble là encore probable, le cofacteur consommé n'est pas la protéine CBP dont la surexpression ne

permet pas de lever l'inhibition transcriptionnelle de NF-κB [21].

Le contrôle anti-oncogénique

Nombre de facteurs transcriptionnels codés par des oncogènes, comme les membres de la famille ETS (*E-twenty-six transcription factor*) et le complexe AP-1, sont le substrat final d'une cascade de phosphorylations activée par un récepteur membranaire. L'activation pathologique de ces oncogènes peut conduire au développement de tumeurs par dérèglement de la prolifération cellulaire. À l'inverse, les récepteurs nucléaires sont souvent de puissants inducteurs de la différenciation cellulaire. Les récepteurs de l'acide rétinoïque, RAR (*retinoic acid receptor*) et RXR, en sont un exemple particulièrement démonstratif puisque leur expression et leur activation apparaissent nécessaires au maintien d'une différenciation épithéliale dans de nombreuses muqueuses digestives ou respiratoires [22]. L'acide rétinoïque est d'ailleurs utilisé pour induire la différenciation cellulaire dans certaines formes de leucémie comme la leucémie aiguë promyélocytaire qui résulte habituellement d'une translocation du gène codant pour le récepteur RAR et pour laquelle l'acide rétinoïque induit la différenciation des promyélocytes cancéreux [22]. Les effets des récepteurs nucléaires et des autres facteurs transcriptionnels apparaissent donc globalement antagonistes *in vivo*, comme l'illustrent bien les effets de Fli1, membre de la famille ETS, et de RARα, récepteur de l'acide rétinoïque, dans des cellules souches hématopoïétiques en culture. En effet, la différenciation érythroïde normalement induite par RARα sur le promoteur du gène codant pour le récepteur RARβ2 est bloquée par Fli1 [23], qui détourne ces cellules vers la prolifération. Cet effet de Fli1 peut aller jusqu'à la transformation cellulaire, comme le montre le développement d'érythroleucémies murines [24] associé à la surexpression de Fli1 secondaire à des intégrations rétrovirales chez la souris.

Les interactions entre les récepteurs nucléaires et le complexe AP-1 ont été bien étudiées pour les promoteurs des gènes de la proliférine murine et de l'ostéocalcine humaine [25, 26]. L'activité de ces promoteurs est stimulée par l'exposition cellulaire aux esters de phorbol (dont l'action est relayée par le complexe AP-1), alors qu'elle est inhibée par l'administration de glucocorticoïdes (pour la proliférine) ou d'acide rétinoïque (pour l'ostéocalcine). L'organisation de ces promoteurs est de type «composite», c'est-à-dire formée d'une juxtaposition de sites reconnus par AP-1 et de sites reconnus par GR [25, 26]. L'antagonisme fonctionnel

entre GR et AP-1 peut cependant se produire en l'absence de site composite comme l'a montré l'étude du promoteur du gène de la collagénase humaine qui ne contient pas d'élément de réponse pour GR mais un unique site AP-1, nécessaire à l'activité répressive de GR sans pour autant que le GR s'y fixe [27-29]. Des résultats similaires ont été rapportés avec d'autres récepteurs nucléaires comme les récepteurs de l'acide rétinoïque [30], des hormones thyroïdiennes [31] ou des stéroïdes sexuels [32]. La répression qu'exerce le GR, et les récepteurs nucléaires en général, sur certains promoteurs ne nécessite donc pas la liaison à l'ADN, ni même un domaine de liaison à l'ADN intact.

Quel est le mécanisme de l'antagonisme entre AP-1 et les récepteurs nucléaires ? Les récepteurs nucléaires et les membres du complexe AP-1 interagissent entre eux de façon directe *via* leurs domaines respectifs de liaison à l'ADN : domaine C des récepteurs nucléaires et le domaine *leucine-zipper* des facteurs AP-1 [29, 32-34]. Ainsi, le domaine de liaison à l'ADN des facteurs transcriptionnels ne constitue pas seulement une zone

de reconnaissance spécifique d'une séquence nucléotidique mais également un domaine d'interaction protéine/protéine [35]. De fait, tous les récepteurs nucléaires semblent capables d'interagir avec AP-1. Le mécanisme d'antagonisme de type *tethering* (Figure 2), qui expliquerait les interactions négatives entre le facteur PU.1, membre de la famille ETS, et le facteur GATA1, ne semble pas intervenir pour l'interaction entre récepteurs nucléaires et AP-1 [36-38]. Comme pour l'interaction entre GR et NF- κ B, on peut évoquer la compétition pour un cofacteur commun présent en quantité limitante et les protéines SRC-1 et CBP (*CREB binding protein*) sont encore une fois des candidats privilégiés. Mais les résultats expérimentaux à ce sujet sont pour l'instant controversés. Deux études ont suggéré que la surexpression de quantités croissantes de SRC-1 et de CBP permettrait de lever l'inhibition réciproque entre GR et AP-1 [13, 39] alors qu'un travail plus récent ne montre aucune conséquence de la surexpression des deux cofacteurs [40]. D'autres mécanismes sont invoqués (Figure 3), qui varient selon le partenaire d'AP-1. Le récepteur nucléaire RAR α réprimerait l'activité du complexe AP-1 en inhibant la formation du complexe Jun-Fos (Figure 3) [41] tandis que les récepteurs GR, RAR et TR (*thyroid hormone receptor*) inhiberaient la cascade de phosphorylation dépendant de JNK (*Jun N-terminal kinase*), la kinase qui assure la phosphorylation de JUN [21, 40, 42].

Conclusions

Les interactions négatives entre les récepteurs nucléaires et les facteurs transcriptionnels NF- κ B ou AP-1 sont démonstratifs de la complexité des connexions moléculaires entre les deux grandes voies de signalisation : la voie de différenciation cellulaire relayée par les récepteurs nucléaires et la voie de prolifération cellulaire activée par les autres facteurs transcriptionnels *via* des récepteurs membranaires. Quel qu'en soit le mécanisme (et il est probable que plusieurs sont nécessaires pour une interaction effective et finement contrôlée), les interactions négatives entre facteurs transcriptionnels ont une grande importance fonctionnelle *in vivo*. Elles expliquent pour une large part l'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes ou l'action anti-athéromateuse

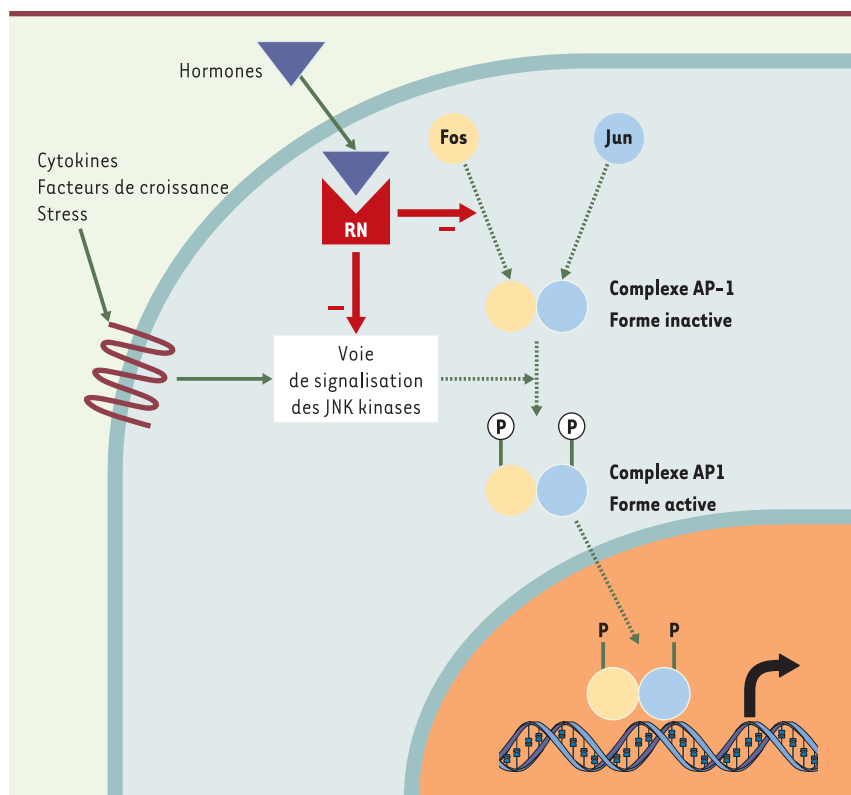


Figure 3. Répression de l'activité transcriptionnelle du complexe AP-1 par les récepteurs nucléaires. Les récepteurs nucléaires (RN) peuvent réprimer l'activité transcriptionnelle du complexe AP-1 en inhibant sa phosphorylation par la voie des JNK (*Jun N-terminal kinases*) ou la dimérisation des protéines Jun et Fos [41, 42].

de certains médicaments hypolipémiants comme les fibrates.

Les interférences fonctionnelles exercées entre facteurs transcriptionnels représentent, par leur généralisation à de multiples modèles cellulaires, une fonction biologique majeure de la cellule. Elles semblent communes à toutes les familles de facteurs de transcription et élargissent leurs propriétés fonctionnelles, par exemple en leur permettant de contrôler des gènes cibles sans liaison directe à l'ADN. Elles permettent également une régulation très fine de l'expression des gènes par l'intégration intracellulaire des multiples signaux que la cellule reçoit du milieu extérieur. On peut y voir un moyen pour la cellule de contenir à différents niveaux un débordement éventuel de l'activité transcriptionnelle de certains facteurs connus pour être des oncoprotéines (complexe AP-1, facteurs ETS...). Les points de contrôle exercés par les interactions d'autres facteurs potentiellement oncosuppresseurs, comme les récepteurs nucléaires, constituent alors autant de verrous qui doivent être forcés successivement lors des multiples étapes de la carcinogénèse. ♦

SUMMARY

Negative cross-talk between nuclear receptors and transcription factors: implications in inflammation and oncogenesis

Nuclear receptors are transcription factors mediating a signal pathway that triggers the cell into differentiation. By contrast, membrane receptors mediate a proliferation signal pathway via a phosphorylation cascade that activates transcription factors such as NF- κ B and AP-1 complex. To allow efficient cellular integration of these contradictory signals, transcription factors mutually interact and modulate their transcription activity. Although often synergistic, these interactions can also be negative. They then result from various mechanisms acting either at the transcriptional level (competitive binding to DNA or to a common limitant cofactor...) or upstream DNA binding (inhibition of DNA binding, inhibition of phosphorylation...). Whatever the precise mechanisms, these negative interactions are significant *in vivo*. For instance, glucocorticoid and PPAR receptors repress the transcription activity of the pro-inflammatory factor NF- κ B. This partly explains the anti-inflammatory effects of their respective ligands (glucocorticoids and fibrates). Likewise, interactions between nuclear receptors and AP-1 complex are likely to participate to the anti-oncogenic activity of glucocorticoids and retinoic acid. ♦

RÉFÉRENCES

1. McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocrinol Rev* 1999; 20: 435-59.
2. McKay LI, Cidlowski JA. Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 45-56.
3. 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.
4. Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin AS Jr. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 943-53.
5. Schouten GJ, van der Eb AJ, Zantema A. Downregulation of MHC class I expression due to interference with p105-NF kappa B1 processing by Ad12E1A. *EMBO J* 1995; 14: 1498-507.
6. Heck S, Bender K, Kullmann M, et al. I kappaB alpha-independent downregulation of NF-kappaB activity by glucocorticoid receptor. *EMBO J* 1997; 16: 4698-707.
7. Brostjan C, Anrather J, Csizmadia V, et al. Glucocorticoid-mediated repression of NFkappaB activity in endothelial cells does not involve induction of I kappaBalpha synthesis. *J Biol Chem* 1996; 271: 19612-6.
8. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 16-22.
9. Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 752-6.
10. Baes M, Castelein H, Desmet L, Declercq PE. Antagonism of COUP-TF and PPAR alpha/RXR alpha on the activation of the malic enzyme gene promoter: modulation by 9-cis RA. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215: 338-45.
11. Ikeda Y, Sugawara A, Taniyama Y, et al. Suppression of rat thromboxane synthase gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in macrophages via an interaction with NRF2. *J Biol Chem* 2000; 275: 33142-50.
12. Sheppard KA, Phelps KM, Williams AJ, et al. Nuclear integration of glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB signaling by CREB-binding protein and steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem* 1998; 273: 29291-4.
13. Kamei Y, Xu L, Heinzl T, et al. A CBP integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors. *Cell* 1996; 85: 403-14.

14. McKay LI, Cidlowski JA. CBP (CREB binding protein) integrates NF-kappaB (nuclear factor-kappaB) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 1222-34.
15. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6865-70.
16. Supakar PC, Jung MH, Song CS, Chatterjee B, Roy AK. Nuclear factor kappa B functions as a negative regulator for the rat androgen receptor gene and NF-kappa B activity increases during the age-dependent desensitization of the liver. *J Biol Chem* 1995; 270: 837-42.
17. Kalkhoven E, Wissink S, van der Saag PT, van der Burg B. Negative interaction between the RelA(p65) subunit of NF-kappaB and the progesterone receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 6217-24.
18. Ray P, Ghosh SK, Zhang DH, Ray A. Repression of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol: inhibition of the DNA-binding activity of the transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B by the estrogen receptor. *FEBS Lett* 1997; 409: 79-85.
19. Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 4971-9.
20. Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 1998; 393: 790-3.
21. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem* 1999; 274: 32048-54.
22. Hansen LA, Sigman CC, Andreola F, et al. Retinoids in chemoprevention and differentiation therapy. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1271-9.
23. Darby TG, Meissner JD, Ruhlmann A, Mueller WH, Scheibe RJ. Functional interference between retinoic acid or steroid hormone receptors and the oncoprotein Fli-1. *Oncogene* 1997; 15: 3067-82.
24. Ben-David Y, Bernstein A. Friend virus-induced erythroleukemia and the multistage nature of cancer. *Cell* 1991; 66: 831-4.
25. Diamond MI, Miner JN, Yoshinaga SK, Yamamoto KR. Transcription factor interactions: selectors of positive or negative regulation from a single DNA element. *Science* 1990; 249: 1266-72.
26. Schule R, Rangarajan P, Yang N, et al. Retinoic acid is a negative regulator of AP-1-responsive genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6092-6.
27. Schule R, Evans RM. Cross-coupling of signal transduction pathways: zinc finger meets leucine zipper. *Trends Genet* 1991; 7: 377-81.
28. Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park KK, et al. Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell* 1990; 62: 1189-204.
29. Yang-Yen HF, Chambard JC, Sun YL, et al. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 1990; 2: 1205-15.
30. Nicholson RC, Mader S, Nagpal S, et al. Negative regulation of the rat stromelysin gene promoter by retinoic acid is mediated by an AP1 binding site. *EMBO J* 1990; 9: 4443-54.
31. Zhang XK, Wills KN, Husmann M, Hermann T, Pfahl M. Novel pathway for thyroid hormone receptor action through interaction with jun and fos oncogene activities. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 6016-25.
32. Doucas V, Spyrou G, Yaniv M. Unregulated expression of c-Jun or c-Fos proteins but not Jun D inhibits oestrogen receptor activity in human breast cancer derived cells. *EMBO J* 1991; 10: 2237-45.
33. Schule R, Umesono K, Mangelsdorf DJ, et al. Jun-Fos and receptors for vitamins A and D recognize a common response element in the human osteocalcin gene. *Cell* 1990; 61: 497-504.
34. Lucibello FC, Slater EP, Jooss KU, Beato M, Muller R. Mutual transrepression of Fos and the glucocorticoid receptor: involvement of a functional domain in Fos which is absent in FosB. *EMBO J* 1990; 9: 2827-34.
35. Wagner S, Green MR. DNA-binding domains: targets for viral and cellular regulators. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6: 410-4.
36. Rekhtman N, Radparvar F, Evans T, Skoultschi AI. Direct interaction of hematopoietic transcription factors PU.1 and GATA-1: functional antagonism in erythroid cells. *Genes Dev* 1999; 13: 1398-411.
37. Zhang P, Behre G, Pan J, et al. Negative cross-talk between hematopoietic regulators: GATA proteins repress PU.1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8705-10.
38. Nerlov C, Querfurth E, Kulesa H, Graf T. GATA-1 interacts with the myeloid PU.1 transcription factor and represses PU.1-dependent transcription. *Blood* 2000; 95: 2543-51.
39. Lee SK, Kim HJ, Na SY, et al. Steroid receptor coactivator-1 coactivates activating protein-1-mediated transactivations through interaction with the c-Jun and c-Fos subunits. *J Biol Chem* 1998; 273: 16651-4.
40. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. Glucocorticoid repression of AP-1 is not mediated by competition for nuclear coactivators. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 219-27.
41. Zhou XF, Shen XQ, Shemshedini L. Ligand-activated retinoic acid receptor inhibits AP-1 transactivation by disrupting c-Jun/c-Fos dimerization. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 276-85.
42. Caelles C, Gonzalez-Sancho JM, Munoz A. Nuclear hormone receptor antagonism with AP-1 by inhibition of the JNK pathway. *Genes Dev* 1997; 11: 3351-64.

TIRÉS À PART

V. Vlaeminck-Guillem