



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Diversity of glucocorticoid receptor signaling: molecular mechanisms and therapeutic implications**

Viho, E.M.G.

### **Citation**

Viho, E. M. G. (2023, September 7). *Diversity of glucocorticoid receptor signaling: molecular mechanisms and therapeutic implications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3638839>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3638839>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## RÉSUMÉ

Les glucocorticoïdes, autrement appelées les hormones du stress, jouent un rôle central dans le maintien de l'équilibre homéostatique. La sécrétion des glucocorticoïdes dans le sang est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Ce système suit le rythme circadien de l'horloge biologique, ce qui favorise la synchronisation de nombreux processus biologiques. Le cortisol est l'hormone glucocorticoïde prédominante chez l'homme, tandis que les souris sécrètent exclusivement de la corticostérone. Les glucocorticoïdes se lient au récepteur des glucocorticoïdes (GR), et la perturbation de l'activité du GR peut avoir de nombreuses conséquences sur la santé. Dans le **chapitre 1**, nous présentons les systèmes qui régulent la réponse physiologique au stress et les mécanismes qui sous-tendent l'activité du GR.

Le GR est une importante cible thérapeutique pour les maladies métaboliques et psychiatriques liées au stress ou déclenchées par une exposition excessive aux glucocorticoïdes. La mifépristone est actuellement le seul antagoniste du GR approuvé pour un usage clinique, mais cet antagoniste présente une réactivité croisée indésirable pour certains récepteurs aux hormones sexuelles. Dans le **chapitre 2**, nous décrivons une plateforme de criblage pré-clinique qui permet d'évaluer les propriétés de nouveaux antagonistes sélectifs du GR. Ce criblage permet de sélectionner les antagonistes les plus efficaces pour le traitement des maladies métaboliques associées à une trop importante activité du GR. Grâce à ce processus de criblage, nous avons identifié CORT125329 comme l'antagoniste le plus prometteur pour une future évaluation en essai clinique. CORT125329 a montré une sélectivité pour le GR, ce qui permettra de prévenir les effets indésirables associés à l'activité des récepteurs aux hormones sexuelles. De plus, chez la souris, CORT125329 a montré des effets bénéfiques dans les deux contextes suivants : exposition excessive aux glucocorticoïdes et maladie métabolique induite par un régime alimentaire riche en graisses.

Le syndrome de Cushing est le meilleur exemple des conséquences pathologiques associées à l'excès de glucocorticoïdes. Les patients atteints du syndrome de Cushing subissent les conséquences de l'hypersécrétion de cortisol qui est souvent causée par une tumeur bénigne de l'hypophyse ou de la glande surrénale, ou par une exposition excessive aux traitements à base de corticoïdes. Bien que la chirurgie reste le traitement de première intention, elle n'est pas toujours possible ou peut se révéler infructueuse. La mifépristone peut être utilisée comme traitement médicamenteux pour les patients atteints du syndrome de Cushing.

Malheureusement, le traitement à la mifépristone interfère avec le feedback négatif sur l'axe HHS, ce qui entraîne une augmentation indésirable de la sécrétion naturelle de cortisol. Dans le **chapitre 3**, nous avons entrepris de comparer la mifépristone avec un nouvel antagoniste sélectif du GR, le relacorilant, dans une série d'études pré-cliniques. Contrairement à la mifépristone, le relacorilant interfère très modestement avec le feedback négatif sur l'axe HHS chez les souris soumises à un stress aigu.

Le relacorilant ne semble pas agir sur le GR dans le cerveau, de plus ce traitement est moins intense que la mifépristone dans les cellules hypophysaires de souris. Le GR est un récepteur nucléaire, et de ce fait, son activité peut directement altérer l'expression génétique. Nous pensons que les différences de propriétés entre le relacorilant et la mifépristone sont liées à des interactions distinctes du GR avec des corégulateurs transcriptionnels qui sont des protéines qui participent à la régulation de l'expression génétique. La composition du complexe protéique autour du GR en présence de chacun des antagonistes pourrait sous-tendre leurs différents modes d'action sur l'activité de l'axe HHS.

La stéatose hépatique non-alcoolique est la maladie chronique du foie la plus répandue dans le monde, elle peut être déclenchée ou aggravée par un excès de glucocorticoïdes. CORT118335 est un modulateur du GR qui s'est révélé efficace dans le traitement de la stéatose hépatique dans un modèle de souris. Dans le **chapitre 4**, nous avons disséqué les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les remarquables propriétés de CORT118335. Dans le foie de souris, nous avons constaté que CORT118335 pouvait être à la fois un agoniste et un antagoniste du GR. L'analyse des interactions de GR dans des cellules de foie humain a montré que contrairement au cortisol et à la mifépristone, CORT118335 ne permettait pas l'interaction du GR avec un groupe de cofacteurs impliqués dans l'activation de l'expression génétique et le remodelage de la chromatine. De plus, nos analyses de séquençage de l'ARN messager à l'échelle de la cellule unique ont montré que les cofacteurs du GR et les gènes cibles en aval étaient exprimés de manière hétérogène dans les différents sous-types cellulaires du foie humain et murin. Nous avons conclu que les propriétés de CORT118335 pourraient s'appuyer sur l'interactome du GR, entraînant des effets transcriptomiques spécifiques à chaque type cellulaire du foie.

Les glucocorticoïdes ont aussi des effets importants sur la fonction cérébrale, notamment dans le contexte du stress aigu et chronique. Dans le **chapitre 5**, nous décrivons les effets des modulateurs sélectifs du GR sur les fonctions cognitives

et dans certaines pathologies neuropsychiatriques. Nous expliquons leur utilité pour distinguer les effets adaptatifs des effets indésirables associés à l'activité du GR dans le cerveau. L'hippocampe est considéré comme la principale cible fonctionnelle des glucocorticoïdes. La perturbation de la signalisation du GR dans l'hippocampe résultant d'un stress chronique ou d'une exposition excessive aux glucocorticoïdes peut perturber le développement neurologique, entraîner des troubles neuropsychiatriques à l'âge adulte, et aggraver certaines maladies neurodégénératives associées au vieillissement.

Auparavant, les effets transcriptionnels des glucocorticoïdes dans le cerveau étaient déduits des mesures de l'ARN messenger global ou de l'expression individuelle de gènes dans différentes structures cérébrales. Cependant, il n'existe que peu de données permettant de comprendre l'expression génétique induite par les glucocorticoïdes au niveau de la cellule unique.

Dans le **chapitre 6**, nous avons utilisé des données de séquençage d'ARN messenger à l'échelle de la cellule unique dans l'hippocampe de la souris adulte pour évaluer les spécificités des différents sous-types cellulaires en termes de signalisation du GR. Ces données ont confirmé que le GR, ses gènes cibles, les cofacteurs transcriptionnels et les récepteurs aux neuropeptides et neurotransmetteurs, sont exprimés de manière hétérogène dans les différentes populations de cellules neuronales et non-neuronales. En fournissant un aperçu de la base cellulaire de la signalisation du GR, notre étude permet de formuler des hypothèses plus précises sur les effets des glucocorticoïdes sur la fonction de l'hippocampe.

Dans le cerveau, les interactions moléculaires du GR et l'activité transcriptionnelle qui en résulte sont responsables des effets des glucocorticoïdes sur l'humeur et les processus cognitifs. Dans le **chapitre 7**, nous explorons l'interaction entre le GR et le cofacteur transcriptionnel UBE3A dans un modèle murin du syndrome d'Angelman. Le syndrome d'Angelman est un trouble sévère du développement neurologique causé par l'absence d'UBE3A dans les neurones. Il a été démontré précédemment que les souris atteintes du syndrome d'Angelman présentaient un comportement de type anxieux et des troubles de la mémoire liés à une perturbation de l'activité neuronale dans l'hippocampe. En utilisant une analyse des interactions du GR *in vitro*, nous avons établi une forte interaction entre le GR et un domaine spécifique d'UBE3A, en présence de cortisol. *In vivo*, nous avons constaté que les souris atteintes du syndrome d'Angelman présentaient de plus grandes variations des niveaux de glucocorticoïdes circulants dans le sang au long de la journée par rapport aux souris normales. De plus, nous avons observé une réponse transcriptionnelle

plus importante dans l'hippocampe des souris atteintes du syndrome d'Angelman après un traitement aigu avec des glucocorticoïdes. Nos résultats suggèrent que la présence d'UBE3A régule la signalisation du GR, probablement par interaction directe. Cela indique que la réactivité au stress est altérée dans le syndrome d'Angelman, ce qui pourrait contribuer au développement de symptômes d'anxiété.

Pour conclure, dans le **chapitre 8**, nous replaçons les résultats de cette thèse dans le contexte de la littérature scientifique actuelle et nous discutons de l'importance d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'activité du GR. Le GR est une cible thérapeutique dans les maladies liées au stress et aux glucocorticoïdes, et cette thèse met en évidence les promesses de traitements sélectifs ciblant le GR tout en disséquant davantage la complexité de la signalisation du GR dans les contextes physiologiques et pathologiques.