

M/S : médecine sciences



Expression du gène *17 β -HSD2* dans le poumon foetal et le placenta: contrôle de l'action des stéroïdes sexuels

Expression of *HSD17 β 2* gene in the fetal lung and placenta: control of sex steroid action

Yves Tremblay and Pierre R. Provost

Volume 19, Number 10, octobre 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/007161ar>

[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

During gestation, sex steroids could potentially have detrimental effects on fetal development. At least two distinct mechanisms should prevent such effects. The 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 (HSD17 β 2) plays a key role in each mechanism. Being expressed both in lung fibroblasts and placental endothelial cells, the HSD17 β 2 should restrict testosterone and estradiol actions, thus enabling normal development.

Cite this article

Tremblay, Y. & Provost, P. R. (2003). Expression du gène *17 β -HSD2* dans le poumon foetal et le placenta: contrôle de l'action des stéroïdes sexuels. *M/S : médecine sciences*, 19(10), 926–930.

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/>

> Durant la grossesse, les stéroïdes sexuels pourraient potentiellement nuire au développement fœtal. Deux mécanismes distincts au moins, faisant intervenir la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase-2 (17 β -HSD2), permettraient d'empêcher ces actions indésirables. En s'exprimant dans les fibroblastes pulmonaires et les cellules endothéliales placentaires, la 17 β -HSD2 limiterait respectivement l'action de la testostérone et de l'œstradiol, permettant ainsi un développement normal. <

Expression du gène 17 β -HSD2 dans le poumon fœtal et le placenta : contrôle de l'action des stéroïdes sexuels

Yves Tremblay, Pierre R. Provost



Unité d'Ontogénie et
Reproduction, Centre hospitalier
universitaire Laval (CHUL),
Département d'Obstétrique et
Gynécologie, Faculté de
Médecine, Université Laval,
2705, boulevard Laurier,
Sainte-Foy, Québec,
G1V 4G2, Canada.

yves.tremblay@chcuhl.ulaval.ca

Chez l'homme, les surrénales sécrètent des stéroïdes pré-curseurs qui seront transformés en stéroïdes sexuels actifs par les tissus cibles extra-gonadiques [1]. Cette découverte majeure a donné une nouvelle perspective à l'étude des mécanismes d'action des hormones stéroïdiennes en introduisant le concept d'une action intra/autocrine et paracrine des stéroïdes. En effet, les stéroïdes produits par ces tissus transmettront, via leurs récepteurs spécifiques, un signal directement à la cellule productrice dans le cas d'une action intra/autocrine, ou à une cellule voisine dans le cas d'une action paracrine. La présence des androgènes et des œstrogènes comme facteurs paracrine est certes bénéfique, mais peut, dans certains cas, être dommageable. Dans le poumon, la testostérone serait produite par les cellules alvéolaires (pneumocytes de type II, PTII) productrices de surfactant comme cela est démontré par nos études sur les cellules A549 [2]. De plus, il est clairement rapporté dans la littérature que les androgènes présents dans le poumon retardent le développement pulmonaire et la production de surfactant par les cellules PTII [3]. Ainsi, une fréquence plus élevée de détresses respiratoires est enregistrée chez les garçons nés avant terme que chez les

filles, le développement pulmonaire des garçons étant retardé par la présence d'une concentration plus élevée d'androgènes dans le poumon (pour revue, voir [3]). Par ailleurs, il est bien connu que les œstrogènes peuvent avoir des effets indésirables à certains moments du développement fœtal [4], comme par exemple, des anomalies anatomiques dans le développement du tractus génital mâle et femelle. En outre, les filles dont les mères avaient été exposées aux œstrogènes durant la grossesse ont également plus de risque d'avoir une grossesse à problèmes. En effet, une étude conduite par S.H. Swan en 1992 concluait que les filles préalablement exposées aux œstrogènes étaient plus à risque de grossesses ectopiques, d'accouchements prématurés et d'avortements que les femmes qui n'y ont jamais été exposées [5]. Cependant, un développement normal du fœtus est observé même en présence d'une production massive d'œstradiol par les trophoblastes placentaires [6, 7]. Ces deux observations, en apparence contradictoires, pourraient s'expliquer par la présence d'un mécanisme visant à contrôler la concentration d'œstrogènes dans la circulation fœtale. En fait, dans le cas d'une grossesse normale, les effets délétères des androgènes sur le déve-

veloppement pulmonaire et des œstrogènes sur le développement fœtal seraient limités par deux mécanismes de contrôle faisant intervenir le même gène, celui de la 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase-2 (17β -HSD2) [8, 9]. En effet, la 17β -HSD2, possédant des activités d'inactivation des androgènes (conversion de la testostérone en androstènedione) et des œstrogènes (conversion d'œstradiol en œstrone), est présente dans le poumon fœtal et le placenta. Dans le poumon, la 17β -HSD2 est exprimée dans les fibroblastes, une population cellulaire jouant un rôle clé dans la maturation pulmonaire [9]. L'inactivation des androgènes par la 17β -HSD2 favoriserait la maturation pulmonaire. Dans le placenta, l'expression de la 17β -HSD2 est spécifique aux cellules endothéliales qui forment la paroi des vaisseaux sanguins situés dans les villosités placentaires. L'œstradiol doit obligatoirement traverser ces cellules endothéliales pour accéder à la circulation fœtale [8, 10]. En conséquence, le niveau d'œstradiol sécrété dans la circulation fœtale doit être contrôlé par la 17β -HSD2 qui est exprimée dans les EC.

Synthèse et inactivation des androgènes par le poumon fœtal

La proportion de naissances prématurées est de 10 % et 75 % de celles-ci sont associées à une morbidité néona-

tale [11, 12]. Parmi les complications possibles, la détresse respiratoire préoccupe beaucoup le néonatalogiste. Ce syndrome survient lorsque la naissance se produit avant la maturation complète des cellules PTII et est favorisé par les androgènes qui retardent la maturation pulmonaire [3]. Les garçons représentent 70 % des cas de détresse respiratoire et sont exposés à des concentrations plus élevées d'androgènes pulmonaires. La maturation des cellules PTII conduisant à la production de surfactant s'effectue dans le dernier tiers de la grossesse et est stimulée par des facteurs paracrines sécrétés par les fibroblastes [13, 14]. Des études *in vitro* ont montré que les androgènes inhibaient, via le récepteur des androgènes [15], la sécrétion par les fibroblastes de ces facteurs paracrines essentiels à la maturation des cellules PTII. Nous avons montré que les cellules A-549, une lignée épithéliale productrice de surfactant et issue de cellules PTII d'origine mâle, ont une très forte activité de conversion de l'androstènedione en testostérone catalysée par la 17β -HSD5. Ces cellules sécrètent de la testostérone qui s'accumule en raison d'une faible activité 5α -réductase [2]. Ces expériences suggèrent que les cellules PTII produiraient et sécrèteraient de la testostérone *in vivo* comme androgène actif. C'est pourquoi nous avons également étudié la capacité des fibroblastes pulmonaires à inactiver la testostérone. Aucune activité de synthèse d'androgènes n'a été détectée dans huit lignées primaires de fibroblastes humains d'origine mâle ou femelle,

isolées durant le second trimestre de gestation ou durant la période néonatale. Cependant, toutes les lignées avaient la propriété commune d'inactiver la testostérone en exprimant la 17β -HSD2 et de transformer le produit de cette réaction (l'androstènedione) via la 5α -réductase-1 et ce, sans former de 5α -dihydrotestostérone, l'androgène le plus puissant, généralement produit par la 5α -réductase à partir de la testostérone. Ces lignées ont été classées en deux groupes selon le niveau d'activité de la 17β -HSD2. Certaines lignées ont en effet une activité très faible comparativement aux autres. Une étude sur quelques échantillons de poumon humain adulte a également montré une expression similaire de la 17β -HSD2 avec des niveaux variables d'ARNm d'un sujet à l'autre [9]. Nous avons donc proposé l'existence d'une variation allélique affectant le niveau d'expression de la 17β -HSD2. Ces données prennent toute leur importance si l'on considère que les

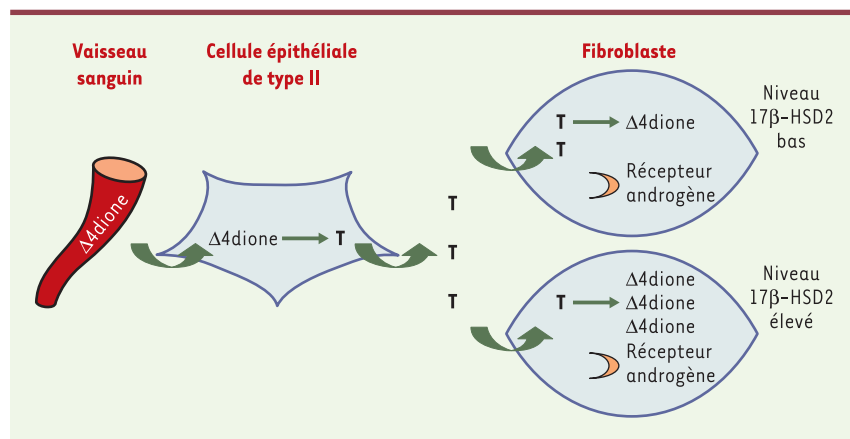


Figure 1. Schéma présentant le modèle de la stéroïdogénèse dans les cellules épithéliales alvéolaires PTII et dans les fibroblastes pulmonaires. Les surrénales sécrètent des stéroïdes précurseurs qui, via la circulation sanguine, deviennent des substrats pour les tissus cibles. Dans ce modèle, l'androstènedione ($\Delta 4$ dione) est transformé en testostérone (T) par les cellules PTII. La testostérone produite est sécrétée dans le stroma interstitiel et constitue un substrat pour les fibroblastes. Selon notre hypothèse, les fibroblastes seraient divisés en deux catégories : ceux ayant des niveaux élevés et ceux ayant des niveaux bas d'activité 17β -HSD type 2. Le niveau d'activité 17β -HSD type 2 dans les fibroblastes déterminerait les concentrations d'androgènes accessibles aux récepteurs des androgènes.

androgènes retardent la maturation pulmonaire par une action sur les fibroblastes et que le métabolisme stéroïdien des fibroblastes est orienté exclusivement vers une inactivation des androgènes. Ainsi, la 17 β -HSD2 favoriserait la maturation pulmonaire en inactivant la testostérone spécifiquement dans les cellules où les androgènes pourraient inhiber le mécanisme de maturation (Figure 1). En contrepartie, les sujets présentant un faible niveau de 17 β -HSD2 pourraient être prédisposés au risque de faire une détresse respiratoire. En résumé, l'androstènedione d'origine surrénalienne serait transformée en testostérone par les cellules PTII. La testostérone serait sécrétée dans l'environnement cellulaire où, par action paracrine, elle pourrait inhiber la sécrétion par les fibroblastes de certains facteurs impliqués dans la maturation des cellules PTII. Cependant, l'expression de la 17 β -HSD2 à un niveau suffisant dans les fibroblastes permettrait d'empêcher cet effet des androgènes.

Inactivation des œstrogènes par le placenta humain

Des publications concernant plusieurs milliers de femmes enceintes, auxquelles des œstrogènes avaient été administrés, rapportent qu'une exposition à des quantités excessives d'œstrogènes a des conséquences néfastes chez le fœtus en développement et plus tard à l'âge adulte [4, 5]. Cependant, durant la grossesse normale, l'œstradiol est produit par le placenta en quantité nettement suffisante pour lier le récepteur des œstrogènes. Ces observations suggèrent fortement l'existence d'un mécanisme protégeant le fœtus des conséquences d'une exposition aux quantités excessives d'œstrogènes produites dans le placenta. Par ailleurs, tardivement durant la gestation, mais à des périodes semblables de développement fœtal, l'œstradiol est nécessaire au développement de certains systèmes comme la peau [16] et les poumons [17]. Ceci suggère que le besoin du fœtus en œstradiol varie selon le stade de développement fœtal. Ces observations *a priori* contradictoires pourraient s'expliquer par l'existence d'un mécanisme contrôlant la concentration d'œstradiol dans la circulation fœtale. Nous avons montré que la 17 β -HSD2, une déshydrogénase spécialisée dans l'inactivation des stéroïdes sexuels, pourrait jouer ce rôle. L'œstradiol est produit presque exclusivement par le syncytiotrophoblaste [6, 18, 19]. Le syncytium forme la couche cellulaire la plus externe de la villosité choriale. À l'intérieur de la villosité, se trouvent des vaisseaux sanguins (veines et artères) qui sont le prolongement du système circulatoire fœtal. Il est à

noter que le sang oxygéné parvient au fœtus par le système veineux. Tout stéroïde doit obligatoirement franchir la paroi de ces vaisseaux pour accéder à la circulation fœtale. Donc, l'expression de la 17 β -HSD2 dans les parois de ces vaisseaux serait un mécanisme potentiel de protection du fœtus contre des quantités excessives d'œstradiol. Deux études indépendantes [10, 20] utilisant un anticorps anti-17 β -HSD2 ont rapporté la présence de cette enzyme dans près de 100% des cellules endothéliales de placentas à mi-gestation. Par hybridation *in situ*, nous avons montré que le gène de la 17 β -HSD2 était exprimé exclusivement par les cellules endothéliales dans le placenta à terme [8]. De plus, nous avons clairement établi que la très grande

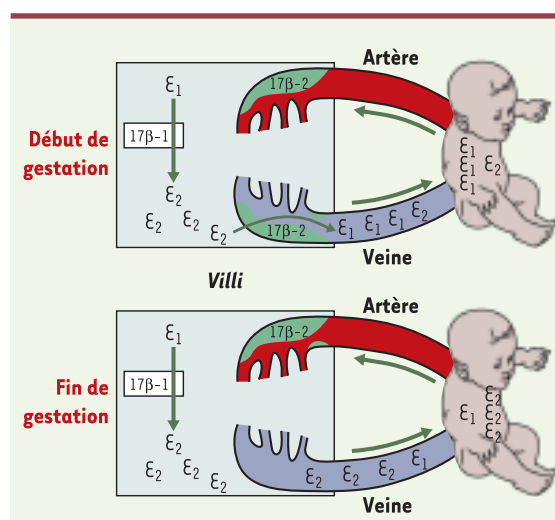


Figure 2. Schéma présentant les activités enzymatiques des isoformes 17 β -HSD type 1 et 17 β -HSD type 2 en relation avec le contrôle par le placenta des concentrations d'œstradiol dans la circulation fœtale. La 17 β -HSD type 1 est une enzyme soluble présente dans les syncytiotrophoblastes et dont l'activité prédominante est de nature réductase avec une spécificité pour les œstrogènes (conversion de l'œstrone en œstradiol). En revanche, la 17 β -HSD type 2 est une enzyme membranaire présente dans le réticulum endoplasmique et dont l'activité déshydrogénase présente des affinités semblables pour les œstrogènes et les androgènes. Dans le placenta, la 17 β -HSD type 2 a été exclusivement détectée dans les cellules endothéliales formant les vaisseaux sanguins des villosités. Nos résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme par lequel les quantités d'œstradiol parvenant au fœtus via la circulation veineuse seraient modulées tout au long de la gestation de façon à permettre le passage d'une grande quantité d'œstradiol vers la fin de la grossesse et en limitant à un stade plus précoce le passage de cette hormone, empêchant ainsi son effet néfaste sur le développement. E₂ : œstradiol ; 17 β -1 : 17 β -HSD type 1 ; E₁ : œstrone ; 17 β -2 : 17 β -HSD type 2.



majorité des veines n'exprimaient pas la 17 β -HSD2 à terme. Sachant que les étapes de développement qui requièrent la présence d'œstradiol se déroulent durant le dernier tiers de la gestation, nos résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme (Figure 2) par lequel les quantités d'œstradiol parvenant au fœtus via la circulation veineuse seraient modulées tout au long de la gestation de façon à permettre le passage d'une grande quantité d'œstradiol vers la fin de la grossesse, et en limitant à un stade plus précoce le passage de cette hormone, prévenant ainsi son effet néfaste sur le développement.

Conclusions

Dans ces deux modèles, l'action des stéroïdes sexuels serait modulée par la 17 β -HSD2 exprimée respectivement par deux types cellulaires différents. Ainsi, le poumon fœtal et le placenta auraient chacun un mécanisme distinct de contrôle de l'action des stéroïdes sexuels faisant intervenir le même gène. La présence de la 17 β -HSD2 dans ces deux tissus semble jouer un rôle identique : permettre un développement normal en contrôlant l'exposition de certaines cellules ou organes aux stéroïdes sexuels. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions Martin Bonenfant, Renée Drolet et Marc Simard, étudiants diplômés du laboratoire, ainsi que le Dr Charles H. Blomquist.

SUMMARY

Expression of *HSD17 β 2* gene in the fetal lung and placenta: control of sex steroid action

During gestation, sex steroids could potentially have detrimental effects on fetal development. At least two distinct mechanisms should prevent such effects. The 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 (HSD17 β 2) plays a key role in each mechanism. Being expressed both in lung fibroblasts and placental endothelial cells, the HSD17 β 2 should restrict testosterone and estradiol actions, thus enabling normal development. ♦

RÉFÉRENCES

1. Labrie F, Bélanger A, Dupont A, et al. Synthèse périphérique des androgènes chez l'homme. *Med Sci* 1990; 6: 261-7.
2. Provost PR, Blomquist CH, Godin C, et al. Androgen formation and metabolism in the pulmonary epithelial cell line A-549: expression of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5 and 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase type 3. *Endocrinology* 2000; 141: 2786-94.
3. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocrinol Rev* 1989; 10: 165-81.
4. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122: 778-88.
5. Swan SH. Pregnancy outcome in DES daughters. In: Giusti RM, ed. *Report of the NIH Workshop on long-term effects of exposure to diethylstilbestrol (DES)*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1992: 420-49.
6. Bonenfant M, Provost PR, Drolet R, Tremblay Y. Localization of type 1 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and protein in syncytiotrophoblasts and invasive cytotrophoblasts in the human term villi. *J Endocrinol* 2000; 165: 217-22.
7. Beaudoin C, Blomquist CH, Bonenfant M, Tremblay Y. Expression of the genes for 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and cytochrome P450_{sc} during syncytium formation by human placental cytotrophoblast cells in culture and its regulation by progesterone and estradiol. *J Endocrinol* 1997; 154: 379-87.
8. Bonenfant M, Blomquist CH, Provost PR, Drolet R, D'Ascoli P, Tremblay Y. Tissue- and site-specific expression of type 2 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase: *in situ* hybridization and specific enzymatic activity studies in human placental endothelial cells of the arterial system. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4841-50.
9. Provost PR, Blomquist CH, Drolet R, Flamand N, Tremblay Y. Androgen inactivation in human lung fibroblasts: variations in levels of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 5 α -reductase activity compatible with androgen inactivation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3883-92.
10. Takeyama J, Sasano H, Suzuki T, Iinuma K, Nagura H, Andresson S. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta; an immunohistochemical study with correlation to placental development. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3710-5.
11. Farrell PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 657-88.
12. Miller HC, Futrakul P. Birthweight, gestational age, and sex as determining factors in the incidence of respiratory distress syndrome of prematurely born infants. *Pediatrics* 1968; 72: 628-35.
13. Post M, Barsoumian A, Smith BT. The cellular mechanism of glucocorticoid acceleration of fetal lung maturation. Fibroblast-pneumocyte factor stimulates choline-phosphate cytidylyltransferase activity. *J Biol Chem* 1986; 261: 2179-84.

14. Minkowski A, Monset-Couchard M. *The physiological and biochemical basis for perinatal medicine*. New York: Karger, 1981: 370 p.
15. Nielsen HC, Zinman HM, Torday JS. Dihydrotestosterone inhibits fetal rabbit pulmonary surfactant production. *J Clin Invest* 1982; 69: 611-6.
16. Hanley K, Rassner U, Jiang Y, et al. Hormonal basis for the gender difference in epidermal barrier formation in the fetal rat. Acceleration by estrogen and delay by androgen. *J Clin Invest* 1996; 97: 2576-84.
17. Adamson IY, Bakowska J, McMillan E, King GM. Accelerated fetal lung maturation by estrogen is associated with an epithelial-fibroblast interaction. *In Vitro Cell Dev Biol* 1990; 26: 784-90.
18. Beaudoin C, Blomquist CH, Tremblay Y. Gene expression of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 isozyme in primary cultures of human trophoblasts predicts different mechanisms regulating type 1 and type 2 enzymes. *Endocrinology* 1995; 136: 3807-14.
19. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocrinol Rev* 1994; 15: 342-55.
20. Moghrabi N, Head JR, Andersson S. Cell type specific expression of human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human placenta and fetal liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3872-8.

TIRÉS À PART
Y. Tremblay

NOUS SOMMES À LA RECHERCHE D'UN LEADER




Appel de mise en candidature
Poste de Directeur scientifique et chef de la direction

L'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) est une institution consacrée à la recherche biomédicale, tant clinique que fondamentale. L'IRCM regroupe plus de 460 personnes dont 60 chercheurs, répartis dans 28 unités de recherche.

On y poursuit des travaux sur des thèmes aussi variés que l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les hyperlipidémies, les désordres cardiovasculaires et rénaux, la biologie moléculaire et cellulaire, la génétique moléculaire et le développement, le cancer et le sida, l'hématologie et l'immunologie, la neurobiologie ainsi que la pharmacologie moléculaire et clinique.

La personne choisie sera responsable de la direction scientifique de l'Institut et de son administration. Elle est nommée pour un terme de 5 ans, renouvelable une fois. L'entrée en fonction est prévue pour octobre 2004. Le poste relève directement du Conseil d'administration.

Le candidat doit être un scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux de recherche. Il doit avoir fait preuve de leadership dans le milieu universitaire et avoir démontré des capacités d'administrateur. Il doit posséder une bonne connaissance du français et de l'anglais.

Pour plus de renseignements, veuillez consulter la section Emplois et stages du site www.ircm.qc.ca



IRCM
Institut de recherches cliniques de Montréal