

# 5 $\alpha$ -Réductases : Physiologie et pathologie

Irène MOWSZOWICZ<sup>\*,\*\*</sup>, Isabelle BERTHAUT<sup>\*</sup>, Chidi MESTAYER<sup>\*\*\*</sup>,  
Françoise WRIGHT<sup>\*\*\*</sup>, Frédérique KUTTENN<sup>\*\*</sup>, Pierre MAUVAIS-JARVIS<sup>\*\*</sup>

*\* Laboratoire de Biochimie B ; \*\* Service d'Endocrinologie et de Médecine de la Reproduction. Hôpital Necker ; \*\*\* Service de Biochimie Médicale, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris*

## RESUME

**Les tissus humains contiennent au moins deux isozymes de la 5 $\alpha$ -réductase (5 $\alpha$ -R), types 1 et 2 qui diffèrent par leur localisation chromosomique, leur sensibilité aux inhibiteurs, leur expression tissulaire. La 5 $\alpha$ -R2 est l'isozyme impliqué dans la différenciation sexuelle et dans le contrôle de la croissance prostatique. Elle est, dans les tissus où elle est androgéno-dépendante (prostate, peau), un amplificateur de l'action des androgènes. Les anomalies de la 5 $\alpha$ -R2 sont responsables d'insensibilités (pseudohermaphrodisme) ou d'hypersensibilités aux androgènes : hirsutisme idiopathique hyperplasie bénigne de la prostate.**

**Mots clés :** 5 $\alpha$ -réductase, mécanisme d'action des androgènes, différenciation sexuelle, prostate, hirsutisme

## INTRODUCTION

Dans la plupart des tissus cibles, la première étape du mécanisme d'action des androgènes est la transformation de la testostérone (T), principal androgène circulant chez l'homme en un dérivé 5 $\alpha$ -réduit : la dihydrotestostérone (DHT) [4]. L'enzyme responsable de cette transformation est une stéroïde 5 $\alpha$ -réductase (EC 1.3.99.5). La DHT ainsi formée se lie au récepteur des androgènes avec une affinité 3 à 5 fois supérieure à celle de la testostérone [16]. Toutefois, dans certains tissus cibles dépourvus de 5 $\alpha$ -réductase ou pourvus d'enzymes

métabolisant rapidement la DHT, la testostérone se lie au récepteur et exerce directement son activité sans transformation préalable. On distingue donc des tissus strictement DHT dépendants (sinus uro-génital, prostate, peau) et des tissus qui ne semblent pas DHT dépendants (canaux de Wolff, muscle, et peut-être hypothalamus, cellules germinales).

La 5 $\alpha$ -réductase (5 $\alpha$ -R) est une enzyme microsomiale, NADPH dépendant, spécifique des stéroïdes présentant une double liaison en 4-5 et une fonction cétone en 3 [22].

Deux gènes humains ont été clonés [9]. Ces deux gènes codent pour deux isozymes de la 5 $\alpha$ -réductase : 5 $\alpha$ -R1 [1] localisé sur le chromosome 5, et 5 $\alpha$ -R2 [3], localisé sur le chromosome 2. Ces gènes présentent entre eux 50% d'homologie. Les principales caractéristiques des deux isoenzymes humains sont rassemblées sur le tableau 1. Les principales différences portent sur le pH optimum, l'affinité pour la testostérone, les tissus dans lesquels elles s'expriment chez l'adulte, et leur sensibilité à un inhibiteur, le finastéride.

Si la 5 $\alpha$ -R2 semble l'enzyme impliquée dans la différenciation sexuelle et le maintien et la croissance prostatique, on ne connaît pas actuellement le rôle physiologique de la 5 $\alpha$ -R1.

Le clonage des deux gènes a fourni les instruments (sondes et anticorps) permettant d'étudier leur expression dans les différents tissus humains [21] : dans la prostate, les

**Tableau 1 : Comparaison des deux isozymes de la 5 $\alpha$ -réductase humaine.**

	<b>5<math>\alpha</math>-R1</b>	<b>5<math>\alpha</math>-R2</b>
Taille	259 acides aminés	254 acides aminés
Mr (kDa)	29,4	28,4
Localisation chromosomique	5p15	2p23
pH optimum	7,2	5,2
Affinité pour le substrat ( $K_m$ )	1 $\mu$ M	20-30nM
Inhibition par le Finasteride ( $K_i$ )	>300 nM	15-30 nM
Expression tissus adultes	Foie Peau:scalp, thorax	Foie, Prostate, Vésicules séminales Peau génitale
Rôle physiologique	?	Differenciation sexuelle

vésicules séminales, l'épididyme et les testicules, la 5 $\alpha$ -R2 semble l'isoforme préférentiellement exprimée quel que soit l'âge ; il en est de même dans la peau génitale. Le foie exprime les deux isoformes dès la naissance. La 5 $\alpha$ -R1 est exprimée essentiellement dans le scalp et la peau non génitale avec un profil très particulier: elle s'exprime de la naissance à 2 ans pour disparaître jusqu'à la fin de la puberté et réapparaître ensuite.

### VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA 5 $\alpha$ -REDUCTASE

La peau et la prostate sont les deux tissus cibles dans lesquels la 5 $\alpha$ -réductase et sa régulation ont été le mieux étudiées.

Dans la *peau génitale*, la 5 $\alpha$ -réductase n'est pas régulée par les androgènes : elle est identique chez les hommes et chez les femmes que ce soit avant ou après la puberté, et elle est normale chez les sujets présentant une insensibilité aux androgènes par anomalie du récepteur. Par contre, dans la *peau pubienne*, si l'activité enzymatique est plus faible (100 fmol/mg de peau en moyenne contre 600 dans la peau génitale),

elle est androgénodépendante : elle est 2 fois plus basse chez les femmes que chez les hommes, elle est basse chez les garçons pré-pubères et s'élève à la puberté et elle est indosable chez les sujets présentant une insensibilité complète aux androgènes [12].

Cette régulation par les androgènes peut également être mise en évidence *in vitro* [15] : des fibroblastes de peau pubienne, incubés en présence de DHT (10<sup>-7</sup> M), ont une activité 5 $\alpha$ -réductase 2,5 à 3 fois supérieure à celle des contrôles. La testostérone, la progestérone et les progestatifs de synthèse (acétate de médroxyprogestérone entre autres) stimulent également l'activité 5 $\alpha$ -réductase. Par contre le cortisol ou l'estradiol n'ont aucun effet. Cette stimulation est inhibée en présence d'un antiandrogène (Acétate de cyprotérone) confirmant qu'il s'agit bien d'un effet impliquant le récepteur des androgènes. Enfin, cette stimulation est complètement bloquée par les inhibiteurs de la synthèse protéique tels que cycloheximide ou actinomycine D.

La 5 $\alpha$ -réductase représente donc dans ce tissu un système d'amplification de l'action des androgènes, une petite quantité de DHT

formée stimulant l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase et déclenchant la formation de d'avantage de DHT [12].

La 5 $\alpha$ -réductase a également été étudiée dans des cultures séparées de *cellules épithéliales* [5] et de *fibroblastes de prostate humaine normale*.

Les deux types cellulaires, cellules épithéliales et fibroblastes, contiennent une activité 5 $\alpha$ -réductase. Le  $K_m$  de l'enzyme est le même dans les deux cas, de l'ordre de 20 nM. Par contre, les fibroblastes semblent beaucoup plus riches en enzyme avec un  $V_{max}$  de l'ordre de 10 fmol/mg ADN/h dans les cellules épithéliales, et 5 fois plus dans les fibroblastes. L'inhibition par le finastéride, identique dans les deux types cellulaires, avec une IC 50 de 25 nM, suggère également qu'il s'agit bien du même isoenzyme : la 5 $\alpha$ -réductase 2.

Dans la prostate de rat, l'ARNm de la 5 $\alpha$ -réductase est induit chez l'animal castré par la testostérone ou la DHT ; l'association du finastéride à la testostérone l'inhibe fortement. La 5 $\alpha$ -réductase représente donc dans la prostate, comme dans la peau pubienne, un système d'amplification de l'action des androgènes [6].

Par contre, dans le foie de rat, la 5 $\alpha$ -réductase semble régulée négativement par les androgènes. Ceci était déjà suspecté sur le fait que le rapport des métabolites 5 $\alpha$ /5 $\beta$  est plus élevé chez la femme que chez l'homme et est confirmé par l'étude de l'expression de l'ARNm de la 5 $\alpha$ -réductase dans le foie de rat [2].

## **PATHOLOGIE DE LA 5 $\alpha$ -REDUCTASE**

L'importance de la 5 $\alpha$ -réductase dans le mode d'action des androgènes est soulignée par l'existence de pathologies liées à des anomalies de l'enzyme, insensibilité aux androgènes aboutissant à un pseudohermaphrodisme très particulier, hypersensibilité dans l'hirsutisme idiopathique ou l'hyperplasie bénigne de la prostate.

## **1. Insensibilité aux androgènes par déficit en 5 $\alpha$ -réductase**

Les sujets atteints de déficit en 5 $\alpha$ -réductase, présentent à la naissance un phénotype très particulier [17] : hypospadias sévère avec abouchement urétral périnéoscrotal, distinct de l'orifice vaginal ; ils sont généralement déclarés de sexe féminin. Les dérivés Wolffiens, par contre, sont normalement masculinisés. A la puberté toutefois, on assiste à une masculinisation importante., avec développement du phallus, apparition d'une pilosité pubienne et axillaire, qui reste toutefois peu importante, des modifications de la voix et de la musculature et un comportement de type masculin.

Ce phénotype très particulier s'explique par le calendrier d'apparition de la 5 $\alpha$ -réductase au cours de la différenciation sexuelle [18]. *Dans le sinus urogénital*, à partir duquel vont se différencier les organes génitaux externes et la prostate, la 5 $\alpha$ -réductase est présente très tôt, bien avant la période de sécrétion testiculaire foetale. La testostérone sécrétée sera donc immédiatement transformée en DHT et c'est ce dernier stéroïde qui est actif dans ces tissus cibles. Par contre *dans les canaux de Wolff*, dont dérivent l'épididyme, les déférents, les vésicules séminales, il n'y a pas encore de 5 $\alpha$ -réductase au moment de la différenciation et c'est la testostérone qui y est active.

La glande mammaire répondant à la testostérone, il n'y a jamais de gynécomastie, et la spermatogénèse a été décrite normale ou en tous cas semblable à celle observée dans un testicule cryptorchide.

La testostérone plasmatique est normale alors que la DHT plasmatique est basse. Le rapport T/DHT est de l'ordre de 20 à 30 (10 chez le sujet normal) et s'élève encore lors des tests de stimulations par l'hCG [11]. La 5 $\alpha$ -réductase mesurée dans les fibroblastes de peau génitale est effondrée permettant d'affirmer le diagnostic [14].

L'analyse de l'ADN de ces sujets montre que c'est la 5 $\alpha$ -R 2 qui est anormale. Une délétion du gène de la 5 $\alpha$ -R2 a été mise en évidence dans une famille [3]. Toutefois, la délétion du gène semble rare et le plus souvent il s'agit de mutations ponctuelles.

Plusieurs isolats ont été décrits dans le monde avec des phénotypes extrêmement variables allant de formes très féminisées à des formes presque normalement masculinisées. Thigpen et al [19] ont étudié 25 familles. Des mutations ont été retrouvées dans tous les exons du gène et dans l'ensemble il n'a pas été possible de faire des corrélations entre une mutation et tel ou tel isolat.

Pour tenter de faire une corrélation entre le phénotype des sujets atteints et l'anomalie génétique de la 5 $\alpha$ -réductase, ces auteurs ont choisi deux sujets présentant des phénotypes extrêmes. L'un presque normalement masculinisé, présentait une mutation ponctuelle dans l'exon 4 : la substitution d'une base aboutissant au remplacement de la glycine en position 196 par une sérine (G196S); chez un autre sujet, très peu masculinisé au contraire, ils ont pu mettre en évidence une mutation dans l'exon 1 aboutissant au remplacement de la glycine en position 34 par une arginine (G34R). Des cDNA, comportant chacun une de ces deux mutations ont été construits et introduits dans des vecteurs d'expression, et la 5 $\alpha$ -réductase correspondante analysée en comparaison avec l'enzyme normale (Tableau 2). Les deux enzymes mutées présentent une activité effondrée par rapport à l'enzyme normale, que cette activité soit exprimée en % de conversion ou en  $V_{\max}$  (nmol DHT/mg protéines). Leur pH optimum, bien qu'un peu plus élevé que celui de l'enzyme normale reste acide ; par contre l'affinité pour le substrat, la testostérone, normale dans la mutation G196S est diminuée de 20 fois dans la mutation G34R ; au contraire c'est l'affinité pour le cofacteur NADPH qui est diminuée dans la mutation G196S.

Ces résultats suggèrent que le site de liaison du substrat, la testostérone, est proba-

blement localisé dans l'exon 1 ; ceci est confirmé par la démonstration que 4 acides aminés dans l'exon 1 confèrent la sensibilité au finastéride qui est un inhibiteur compétitif, c'est à dire se liant au site de liaison du substrat, de la 5 $\alpha$ -réductase 2 [20]. Le site de liaison du cofacteur, serait, lui localisé dans l'exon 4. On peut également conclure de ces expériences qu'une altération portant sur le site de liaison du cofacteur est moins nocive pour le phénotype qu'une altération portant sur le site liaison du substrat.

La masculinisation pubertaire de ces malades reste pour le moment mal expliquée. Une première hypothèse, proposée par Hodgins [8], est basée sur les affinités respectives des stéroïdes en présence pour le récepteur des androgènes. Ces affinités sont, par ordre décroissant, DHT > T > progestérone > 5 $\alpha$ -progestérone (5 $\alpha$ -DHP). Pendant la vie fœtale, chez le sujet normal, la DHT mais aussi la progestérone sont 5 $\alpha$ -réduits : les stéroïdes en présence sont la DHT d'une part et la 5 $\alpha$ -DHP d'autre part ; l'affinité de ce dernier stéroïde pour le récepteur des androgènes est trop faible pour interférer avec l'action de la DHT. Chez les *sujets porteurs de déficits en 5 $\alpha$ -réductase* par contre, c'est la testostérone et la progestérone qui sont en présence ; si la progestérone a bien une affinité plus faible pour le récepteur des androgènes, le fœtus est inondé par la progestérone maternelle qui peut jouer un rôle d'inhibiteur compétitif vis à vis du récepteur. A la puberté, la progestérone, dont les taux chez l'homme sont 10 fois inférieurs à ceux de la testostérone ne peut plus jouer ce rôle et la testostérone peut agir elle-même en tant qu'androgène.

Une autre possibilité, pourrait être que la 5 $\alpha$ -réductase 1, qui n'est pas atteinte, s'exprime à partir de la puberté dans certains territoires et permet la masculinisation pubertaire, via la DHT qu'elle produit. En faveur de cette hypothèse, chez une de nos malades, une mutation introduisant un

**Tableau 2 : Caractéristiques de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2 : effet des mutations G196S et G34R. d'après Thigpen et al [19].**

	Gène Normal	G196S (Exon 4)	G34R (Exon 1)
Activité (% conversion)	69.2	5.7	1.2
pH optimum	4.8 - 4.9	5.1 - 5.2	5.2 - 6
V <sub>max</sub> (nmol DHT/mg protéines)	2 - 5	0.05 - 0.07	0.4 - 0.6
K <sub>m</sub> T	0.5 - 1.0	0.5	10 - 12
(mM) NADPH	8 - 13	150 - 180	8 - 15

codon stop dans l'exon 2 a été mise en évidence [23]. Il est donc certain que cette malade (très féminisée et élevée en fille) ne produisait pas de 5 $\alpha$ -réductase 2. Or, elle s'est masculinisée à la puberté et la 5 $\alpha$ -réductase de sa peau pubienne était quantitativement normale.

## 2. Hypersensibilités aux androgènes

A coté de ces insensibilités aux androgènes par anomalies de la 5 $\alpha$ -réductase, il existe un pathologie d'hypersensibilité liée à une activité augmentée de 5 $\alpha$ -réductase

Dans l'hirsutisme idiopathique, chez des femmes dont la fonction ovarienne et la fonction surrénalienne est normale, la testostérone plasmatique est normale. Par contre la 5 $\alpha$ -réductase est élevée, atteignant chez ces femmes les valeurs observées chez l'homme normal [10]. La 5 $\alpha$ -réductase joue donc dans ce cas un rôle d'amplificateur de l'action des androgènes, permettant, à partir d'une production de testostérone pratiquement normale, la production de suffisamment de DHT pour provoquer l'hirsutisme.

De même, des fibroblastes issus d'adénome prostatique ont une activité 5 $\alpha$ -réductase extrêmement élevée comparée à celle de fibroblastes normaux ou de cellules épithéliales. Cette augmentation de la 5 $\alpha$ -réductase a conduit à proposer un traitement de cette pathologie par les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -

réductase. La molécule en cours d'essais actuellement est un azastéroïde : le finastéride.

Chez des rat castrés, le poids de la prostate, effondré 7 jours après castration, augmente après 4 jours de traitement aussi bien par la testostérone que par la DHT. Par contre l'association de finastéride à la testostérone bloque complètement cette augmentation alors qu'elle est sans effet sur l'action de la DHT ce qui est normal puisqu'il s'agit d'un inhibiteur compétitif [6].

Pour évaluer l'effet de cet inhibiteur chez l'homme, des hommes atteints d'adénomes prostatiques ont été traités pendant les 7 jours précédants l'intervention par des doses croissantes de finastéride. La testostérone et la DHT ont été dosées dans le plasma, et à l'occasion de l'intervention dans le tissu prostatique [13]. La testostérone plasmatique ne varie pas ou peu quelle que soit la dose utilisée. Par contre, la DHT s'effondre dès la dose la plus faible ; l'augmentation des doses n'entraîne pas de diminution supplémentaire. Dans la prostate, la testostérone s'accumule alors que la DHT s'effondre de sorte que le rapport T/DHT, de 0,07 chez les sujets témoins, passe à 15 chez les sujets traités par 50 mg de finastéride/jour.

Si on sait que l'affinité de la DHT pour le récepteur des androgènes n'est que 3 à 5 fois supérieure à celle de la testostérone, on

comprend mal pourquoi cette dernière, en grand excès, ne pourrait pas agir directement.

Les premiers essais de traitement par le finastéride indiquent une réduction de 20% du volume prostatique [7], ce qui est compatible avec un effet *per se* de la testostérone dans le maintien des 80% restants.

En conclusion, les tissus humains contiennent au moins deux isozymes de la 5 $\alpha$ -réductase qui diffèrent par : leur localisation chromosomique, leur sensibilité aux inhibiteurs, leur expression tissulaire. La 5 $\alpha$ -réductase de type 2 est l'isozyme impliqué dans la différenciation sexuelle et dans le contrôle de la croissance prostatique. Elle est, dans les tissus où elle est androgène - dépendante (prostate, peau), un *amplificateur de l'action des androgènes*. La 5 $\alpha$ -réductase de type 1 n'a pas, actuellement, de rôle physiologique connu.

Les modifications pathologiques de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2 sont responsables d'insensibilités aux androgènes ou d'*hyper-sensibilités* aux androgènes : hyperplasie bénigne de la prostate, hirsutisme idiopathique. Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase représentent peut-être un traitement d'avenir dans ces pathologies.

## REFERENCES

1. ANDERSSON S., RUSSEL D.W. : Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5 $\alpha$ -reductases. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87 : 3640-3644.
2. ANDERSSON S., BISCHOP R.W, RUSSELL D.W. : Expression , cloning and regulation of Steroid 5 $\alpha$ -reductase, an enzyme essential for Male Sexual différenciation. J. Biol. Chem. 1989, 264 : 16249-16255.
3. ANDERSSON, S., BERMAN, D.M., JENKINS, E.P., RUSSELL, D.W. : Deletion of steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. Nature, 1991, 354 : 159-161.
4. BRUCHOVSKY N., WILSON J.D. : The conversion of testostérone to 5 $\alpha$ -androstane-17 $\beta$ -ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro. J. Biol. Chem. 1968, 243 : 2012-2021.
5. CUSSENOT O., BERTHON PH., BERGER R., MOWSZOWICZ I., TEILLAC P., LE DUC A., CALVO F. : Immortalization of human adult normal prostatic epithelial cells by liposomes containing large T-SV40 gene. J. of Urology, 1991, 143, 881-886.
6. GEORGE F.W., RUSSELL D.W., WILSON J.D. : Feed-forward control of prostate growth: dihydrotestosterone induces expression of its own biosynthetic enzyme, steroid 5 $\alpha$ -reductase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991, 88 : 8044-8047.
7. GORMLEY G.J., STONER E., BRUSKEWITZ R.C. ET AL : The effect of finastéride in men with benign prostatic hyperplasia. N. Engl. J. Med. 1992, 327 : 1185-1191.
8. HODGINS, M. : Possible mechanisms of androgen resistance in 5 $\alpha$ -reductase deficiency : implication for the physiological role of 5 $\alpha$ -reductase. J. Steroid Biochem. 1982, 19 : 555-559.
9. JENKINS, E.P., ANDERSSON, S., IMPERATO-MCGINLEY, J., WILSON, J.D., RUSSELL, D.W. : Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 $\alpha$ -reductase. J. Clin. Invest. 1992, 89 : 293-300.
10. KUTTENN, F., MOWSZOWICZ, I., SCHAISON, G., MAUVAIS-JARVIS P. : Androgen production and skin metabolism in hirsutism. J. Endocr. 1977, 75 : 1977, 83-91.
11. KUTTENN F., MOWSZOWICZ I., WRIGHT F. ET AL : Male pseudo -hermaphroditism : a comparative study of one patient with 5 $\alpha$ -reductase deficiency and three patients with the complete form of testicular feminization. J.Clin. Endocrinol. Metab. 1979, : 1979, 861-865.
12. MAUVAIS-JARVIS P., MOWSZOWICZ I., KUTTENN F. : Significance of 5 $\alpha$ -reductase activity in human sexual différentiaion. In Sexual Differentiation : basic and clinical aspects. M. Serio et al Edts, Raven Press New-York, 1984, p.247-260.
13. MCCONNELL J.D., WILSON J.D., GEORGE F.W., GELLER J., PAPPAS F., STONER E. : finastéride an inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J. Clin.Endocrinol. Metab. 1992, 74 : 505-508.
14. MOORE, R.J., GRIFFIN, J.E., WILSON, J.D. : Diminished 5 $\alpha$ -reductase activity in extracts of fibroblasts cultured from patients with familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. J. Biol. Chem. 1975, 250 : 7168-7172.
15. MOWSZOWICZ I., MELANITOU E., KIRCHHOFER M.O., MAUVAIS-JARVIS P. : Dihydrotestosterone stimulates 5 $\alpha$ -reductase activity in pubic skin fibroblasts. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983, 56 : 320-325.

16. MOWSZOWICZ I., RIAHI M., WRIGHT F., BOU-CHARD PH., KUTTENN F., MAUVAIS-JARVIS P. : Androgen receptor in human skin cytosol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981, 52 : 338-344.
17. PETERSON R.E., IMPERATO-MCGINLEY J., GAUTIER T. AND STURLA E. : Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency. *Amer. J. Med.* 1977, 62 : 170-191.
18. SIITERI P.K., WILSON J.D. : testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974, 38 : 113-125.
19. THIGPEN A.E., DAVIS D.L., MILATOVICH A. ET AL : Molecular genetics of steroid 5 $\alpha$ -Reductase 2 deficiency. *J. Clin. Invest.* 1992, 90 : 799-809.
20. THIGPEN A.E., RUSSEL D.W. : Four-amino acid segment in steroid 5 $\alpha$ -reductase 1 confers sensitivity to finastéride, a competitive inhibitor. *J. Biol. Chem.* 1992, 267 : 8577-8583.
21. THIGPEN A.E., SILVER R.I., GUILYARDO J.M., CASEY M.L., MCCONNELL J.D., RUSSEL D.W. : Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 $\alpha$ -reductase isozyme expression. *J. Clin. Invest.* 1993, 92 : 903-910.
22. VOIGT W., HSIA S.L. : Further studies on testosterone 5 $\alpha$ -reductase of human skin. Structural features of steroid inhibitors. *J. Biol. Chem.* 1973, 248 : 4280-4285.
23. WILSON J.D., GRIFFIN J.E., RUSSELL D.W. : Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency. *Endocr. Rev.* 1993, 14 : 577-593.

## ABSTRACT

### **5 $\alpha$ -reductases = physiology and pathology**

**Irène MOWSZOWICZ<sup>\*,\*\*</sup>, Isabelle BERTHAUT<sup>\*</sup>, Chidi MESTAYER<sup>\*\*\*</sup>, Françoise WRIGHT<sup>\*\*\*</sup>, Frédérique KUTTENN<sup>\*\*</sup>, Pierre MAUVAIS-JARVIS<sup>\*\*</sup>**

**\* Laboratoire de Biochimie B ; \*\* Service d'Endocrinologie et de Médecine de la Reproduction. Hôpital Necker ; \*\*\* Service de Biochimie Médicale, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris**

**In most androgen target tissues, the first step of androgen action is the 5 $\alpha$ -reduction of testosterone to DHT which binds to the androgen receptor with an affinity 3 to 4 fold higher than testosterone. Two genes, encoding two isozymes of 5 $\alpha$ -reductase (5 $\alpha$ -R) have been cloned. The two isoforms, 5 $\alpha$ -R1 and 5 $\alpha$ -R2 are located on chromosome 5 and 2 respectively and differ in optimal pH, substrate and inhibitor affinities and tissue expression. 5 $\alpha$ -R2 is responsible for sexual differentiation. It is the major form expressed in the prostate where it seems necessary for embryonic growth and development. In this tissue, as in human skin, 5 $\alpha$ -R2 is stimulated by androgens thus amplifying androgen action. 5 $\alpha$ -reductase deficiency results in androgen insensitivity due to abnormal 5 $\alpha$ -R2. Affected patients are XY individuals with a very peculiar form of male pseudohermaphroditism : they have feminine genitalia at birth and masculinize at puberty. Different mutations, spanning the whole coding portion of the gene, have been described ; correlation between mutations and enzyme activity have led to the tentative localization of the substrate binding site in exon 1 and the cofactor binding site in exon 4. In contrast to androgen insensitivity due to 5 $\alpha$ -reductase deficiency, increased 5 $\alpha$ -reductase activity can result in androgen hypersensitivity as described in idiopathic hirsutism or benign prostatic hyperplasia. In these case antiandrogen therapy, using 5 $\alpha$ -reductase inhibitors, can be considered.**

**Key words : 5 $\alpha$ -reductase, androgen action, sexual differentiation, pseudohermaphroditism, idiopathic hirsutism, prostate.**