

> Le foie, le rein et les tissus du système gastro-intestinal sont reconnus comme des sites majeurs qui conjuguent les composés exogènes en dérivés glucuronides par l'intermédiaire des UDP-glucuronosyltransférases (UGT). C'est un mécanisme extrêmement important dans l'élimination de la plupart de ces composés du corps humain. Des études récentes ont montré qu'en plus du foie et du rein, plusieurs glandes comme la prostate et la peau présentent un mécanisme de détoxification similaire, mais dont le but serait d'inactiver les stéroïdes. Une diminution d'activité des enzymes qui inactivent les stéroïdes pourrait provoquer une accumulation excessive du substrat et avoir des conséquences délétères sur ces tissus. <

L'inactivation des androgènes par les UDP-glucuronosyltransférases

Alain Bélanger



Centre de recherche en Endocrinologie Moléculaire et Oncologique, CHUL, 2705, boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, G1V 4G2, Canada.
alain.belanger@crchul.ulaval.ca

Le métabolisme des androgènes

Les enzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT) catalysent l'ajout du groupement glucuronyle de l'acide uridine 5'-diphosphoglucuronique à des composés endogènes et exogènes pour les rendre plus polaires et faciliter leur élimination du corps. Ainsi, des substances comme la bilirubine et les stéroïdes, de même que plusieurs drogues, polluants et composés retrouvés dans la nourriture sont métabolisés par l'action des UGT. De fait, près de 50% des substances absorbées par l'organisme sont éliminées par l'action des UGT [1].

Plus de 100 différentes UGT ont été isolées chez plusieurs espèces de mammifères dont l'homme, le singe, le rat, le lapin et le bœuf [2]. Chez l'homme, il existe 18 UGT qui sont classées en trois sous-familles: UGT1A, UGT2A et UGT2B; les 12 isoformes qui conjuguent des stéroïdes appartiennent aux sous-familles UGT1A et UGT2B [2-4]. De nombreux textes décrivent la structure génomique des UGT et leurs caractéristiques protéiques [2, 4]; nous proposons ici de mettre en évidence le rôle physiologique de ces enzymes dans l'inactivation des androgènes au niveau des tissus cibles de ces organes, et tout particulièrement dans la prostate.

Les principaux androgènes comprennent la déhydroépiandrostérone (DHEA), son dérivé sulfaté (DHEAS), l'androstènedione et la testostérone. Les trois premiers sont convertis en testostérone dans plusieurs tissus cibles des androgènes et la testostérone est, en retour, métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) qui est le stéroïde endogène qui possède la plus haute affinité pour le récepteur des androgènes [5]. Dans la prostate, la DHT constitue aussi un substrat pour plusieurs enzymes qui catalysent des réactions réversibles comme la 17 β -hydroxystéroïde déhydrogénase (17 β -HSD) et la 3 α -hydroxystéroïde déhydrogénase (3 α -HSD) qui produisent l'androstérone et l'androstane-3 α ,17 β -diol (3 α -diol) (Figure 1) [5]. On a longtemps cru que ces stéroïdes retournaient immédiatement dans la circulation sanguine où ils étaient éliminés par le foie ou le rein sous forme de dérivé glucuronide ou sulfate. Plusieurs travaux montrent toutefois que ce sont les dérivés glucuronides de l'androstérone et du 3 α -diol plutôt que les stéroïdes



non-conjugués que l'on retrouve principalement dans la circulation [6, 7].

Les UGT qui conjuguent les androgènes

Le *Tableau 1* présente les principaux UGT chez l'humain et leurs substrats stéroïdes. Des neuf enzymes de la sous-famille UGT1A, UGT1A4 est la seule qui convertit, certes assez faiblement, le 3 α -diol et l'androstérone [8]. L'activité de conjugaison des œstrogènes et catécholœstrogènes est en revanche très importante pour les autres membres de la famille UGT1A [8, 9]. À l'inverse, il a été démontré que plusieurs des enzymes de la sous-famille UGT2B conjuguent les androgènes. Chez l'homme, la famille UGT2B comprend sept enzymes [3]. L'UGT2B4 catalyse surtout les acides biliaires et n'exerce que très peu d'action sur les androgènes; l'UGT2B10 et l'UGT2B11 n'ont aucune action sur les stéroïdes [10]. La dernière UGT2B humaine récemment isolée, l'UGT2B28, a une expression limitée au foie et aux glandes mammaires et reconnaît aussi bien le 3 α -diol et l'androstérone que l'œstradiol mais là encore n'exerce qu'une faible action [3]. Enfin, les trois UGT2B restantes, UGT2B7, UGT2B15 et UGT2B17, ont une action de conjugaison importante des androgènes.

UGT2B7

Le gène *UGT2B7* a été récemment caractérisé bien que l'isolement des deux formes polymorphiques, UGT2B7(H²⁶⁸) et UGT2B7(Y²⁶⁸), remonte à près de 10 ans [11]. Cette enzyme a été détectée dans le foie, le rein, le cerveau, la glande mammaire et dans le système gas-

tro-intestinal; elle n'a pas été détectée dans la prostate ni dans le tissu adipeux [12].

Plusieurs études ont montré que cette enzyme conjugue un large spectre de stéroïdes de toutes les classes, que ce soit les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes, les progestatifs, les androgènes ou les œstrogènes [13]. Cet éventail d'action laisse supposer qu'elle joue dans le foie, un tissu où elle est fortement exprimée, un rôle d'élimination des stéroïdes présents dans le sang, où d'ailleurs, elle reconnaît aussi bien les métabolites de la 5 β -réductase qui sont produits exclusivement dans le foie, que ceux de la 5 α -réductase. Elle conjugue aussi un des principaux catécholestrogènes, la 4-hydroxyœstrone, avec une très haute efficacité, ce qui a amené S.A. Gestl *et al.* [14] à suggérer récemment que l'UGT2B7 pourrait jouer un rôle fort important dans la glande mammaire pour la protection contre la génotoxicité de la 4-hydroxyœstrone [15]. Cette enzyme de la famille des UGT2B, unique par ses spécificités multiples, conjugue avec une haute efficacité le 3 α -diol, à un moindre niveau l'androstérone et montre très peu d'action sur la DHT (*Tableau 1*). L'UGT2B7 catalyse donc principalement la conjugaison du groupement hydroxyle en position 3 des androgènes (*Figure 2*). À l'exception de l'aldostérone, les deux formes polymorphiques de l'UGT2B7 exercent la même action vis-à-vis de tous les autres stéroïdes testés.

UGT2B15

La forme polymorphique de l'UGT2B15(D⁸⁵) a été clonée en 1993 à partir d'une banque d'ADN complémentaire de foie humain par le groupe de l'I.S. Owens *et al.*, en 1997,

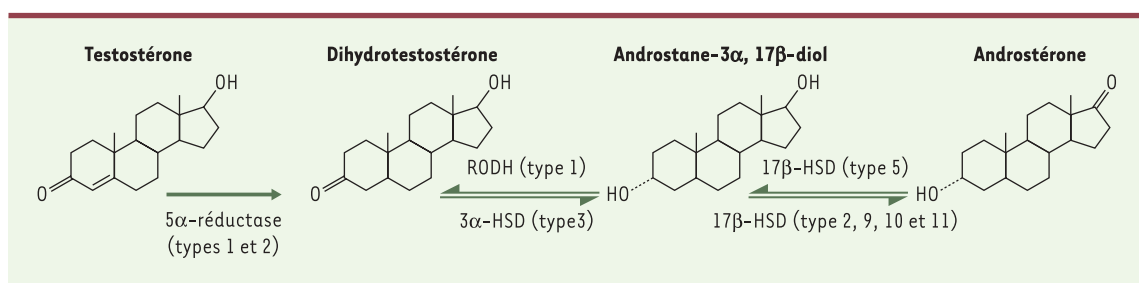


Figure 1. Schéma du métabolisme de la testostérone. L'activité 5 α -réductase, présente dans plusieurs tissus cibles des androgènes, transforme la testostérone en dihydrotestostérone qui peut être convertie en androstane-3 α , 17 β -diol et en androstérone par la 3 α -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 α -HSD) et la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD). Ces deux derniers métabolites peuvent cependant être transformés de nouveau en dihydrotestostérone dans les mêmes tissus par l'action de la 17 β -HSD et de la rétinol déshydrogénase (RODH). En conséquence, ces métabolites ne sont pas considérés comme la fin du message androgénique.



notre groupe a isolé de la prostate humaine, un variant allélique de l'UGT2B15(γ^{85}) et caractérisé le gène codant pour cette enzyme [16]. L'UGT2B15, contrairement à l'UGT2B7, est exprimée dans la plupart des tissus examinés comme le foie, le rein, la peau, la glande mammaire, l'utérus, le testicule, mais pas dans la glande surrénale. De toutes les UGT2B isolées jusqu'à maintenant, UGT2B15 est la seule que l'on retrouve dans le tissu adipeux.

La spécificité des deux formes d'UGT2B15 sur les stéroïdes testés est semblable. Cette enzyme, très efficace pour la conjugaison du 3α -diol, ne convertit que plus faiblement la DHT et la testostérone. Cependant, elle ne conjugue pas le groupement hydroxyle en position 3 de l'androstérone, ce qui limite sa conjugaison du 3α -diol à l'hydroxyle en position 17. D'ailleurs, le conjugué prépondérant du 3α -diol que l'on trouve dans la circulation est le 3α -diol-17-glucuronide (Figure 2). Son activité sur les œstrogènes est limitée

aux 4-hydroxyœstrone et 2-hydroxyœstrone qu'elle conjugue plus faiblement que le 3α -diol [17]. De manière remarquable, l'efficacité de conjugaison de cette enzyme vis-à-vis du 3α -diol et la DHT est deux fois plus élevée pour la forme UGT2B15(γ^{85}) que pour la forme UGT2B15(D^{85}). Il a aussi été montré qu'environ 20 % de la population caucasienne est homozygote pour l'allèle UGT2B15(γ^{85}).

UGT2B17

Cette enzyme a été isolée en 1996 à partir de la prostate humaine [18] et son ARN messager a été détecté dans le foie, le rein, l'utérus, la glande mammaire, le testicule, la surrénale et la peau. L'UGT2B17 possède une homologie de 95 % avec l'UGT2B15 et de 77 % avec l'UGT2B7. Son expression tissulaire est similaire à celle de l'UGT2B15 plutôt qu'à celle de l'UGT2B7. Contrairement à l'UGT2B7 et à l'UGT2B15, on ne connaît aucun polymorphisme pour cette enzyme.

L'UGT2B17 est une enzyme, qui contrairement à l'UGT2B15, peut conjuguer aussi bien l'hydroxyle en position 3 de l'androstérone que celui en position 17 du 3α -diol, de la DHT et de la testostérone (Figure 2). Une étude comparée de l'action de l'UGT2B7, de l'UGT2B15 et de l'UGT2B17, a révélé que les trois enzymes sont équivalentes en terme d'efficacité de conjugaison du 3α -diol, mais que l'UGT2B17 possède la plus haute efficacité pour la conjugaison de l'androstérone et de la DHT [12].

Localisation des enzymes UGT2B dans la prostate humaine

Depuis plus de 20 ans, un nombre considérable de publications ont fait état d'une glucuronidation dans des tissus autres que le foie et tout particulièrement dans la peau et la prostate. En effet, des études menées dans les années 1970 par les groupes de P. Mauvais-Jarvis et R. Horton ont montré qu'on retrouvait dans la circulation sanguine le 3α -diol-G formé dans la peau [19]. D'autres groupes ont observé que, pour des concentrations de précurseurs androgéniques identiques, des femmes ayant un hirsutisme important, présentaient des concentrations plasmatiques augmentées en glucuronides de 3α -diol et d'androstérone [7]. Pour confirmer la présence dans la prostate humaine d'une activité de glucuronidation, le contenu en dérivé glucuronide du 3α -diol et de l'androstérone a été quantifié dans le tissu de cet organe : les résultats indiquent que les concentrations des dérivés glucuronides sont à peu près 10 à 50 fois supérieures à celles des stéroïdes non conjugués,

UGT	Substrats stéroïdes
UGT1A	UGT1A1 $E_2, E_3, 20HE_1, 20HE_2, 20HE_3$
	UGT1A3 $20HE_2, 20HE_1, E_2, E_1, 40HE_2, 40HE_1$
	UGT1A4 5α -preg- 3β , 20α -diol, 3α -diol
	UGT1A5 Aucun
	UGT1A6 Aucun
	UGT1A7 $E_3, 20HE_2$
	UGT1A8 $40HE_1, 40HE_2, 20HE_1, 20HE_2, E_1$
	UGT1A9 $40HE_1, 40HE_2, 20HE_1, 20HE_2, E_1, E_2, E_3$
	UGT1A10 $E_2, E_3, 40HE_1, 20HE_2, E_1$
UGT2B	UGT2B4 HDCA, $40HE_1, E_3, 3\alpha$ -diol
	UGT2B7 $40HE_1, E_3, ADT, 3\alpha$ -diol, Aldo, 5α -THE, 5β -THE
	UGT2B10 Aucun
	UGT2B11 Aucun
	UGT2B15 3α -diol, DHT, Testo
	UGT2B17 3α -diol, ADT, DHT, Testo
	UGT2B28 3α -diol, E_2

Tableau 1. Spécificité enzymatique des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) envers les stéroïdes. E_1 : œstrone; E_2 : œstradiol; E_3 : œstriol; $20HE_1$: 2-hydroxyœstrone; $20HE_2$: 2-hydroxyœstradiol; $40HE_1$: 4-hydroxyœstrone; $40HE_2$: 4-hydroxyœstradiol; ADT: androstérone; DHT: dihydrotestostérone; Testo: testostérone; Aldo: aldostérone; 5α -THE: 5α -tétrahydrocortisone; 5β -THE: 5β -tétrahydrocortisone; HDCA: acide hyodésoxycholique; 5α -prog- 3β , 20α -diol: 5α -prégnane- 3β , 20α -diol; 3α -diol: androstane- $3\alpha, 17\beta$ -diol.

ce qui suggère que ce tissu est le siège d'une forte activité de glucuronidation [20].

Dans la prostate humaine, les acinus sont constitués de deux types de cellules épithéliales : les cellules basales qui occupent un espace relativement restreint en périphérie des acinus et les cellules luminales qui sont les cellules sécrétoires. Des études avec des sondes spécifiques des enzymes 3β -hydroxystéroïdes déshydrogénase $\Delta 5$ -4 isomérase (3β -HSD), 17β -HSD type 5 et 5α -réductase ont montré que les cellules basales possédaient toutes ces enzymes tandis que les cellules luminales montraient uniquement une expression de la 5α -réductase [21]. Il est à noter que c'est essentiellement dans la couche luminale que l'on a retrouvé le récepteur des androgènes, ce qui suggère que la DHEA et la testostérone peuvent être transformées en DHT dans les cellules basales et que les cellules luminales pourraient utiliser la DHT qui diffuse à partir de la couche basale, et/ou directement la testostérone provenant de la circulation.

Grâce à la synthèse de sondes UGT2B pour l'hybridation *in situ* et d'anticorps spécifiques contre les protéines UGT2B, il a été possible de localiser ces enzymes dans la prostate humaine et de comparer la localisation des enzymes d'inactivation avec celles qui produisent la DHT [22]. Ainsi, on a mis en évidence que les cellules de la couche basale exprimaient des enzymes UGT2B, et tout particulièrement l'UGT2B17, capable de conjuguer l'androstérone. Il est aussi intéressant de constater que l'UGT2B17 n'a pas été détectée dans les cellules luminales, mais les résultats suggèrent plutôt la présence, dans ces cellules, d'UGT2B15, une enzyme capable de conjuguer la DHT, mais à un degré moindre que l'UGT2B17 (Figure 3).

UGT2B15 et le cancer de la prostate

La présence d'UGT2B15 dans les cellules épithéliales de la couche luminale qui possèdent le récepteur androgène est très intéressante. En effet, on a pu montrer que cette enzyme de conjugaison est présente sous forme de deux variants polymorphes, dont l'activité de glucuronidation pour la DHT est environ de 50% pour la forme UGT2B15(D⁸⁵), comparée à la forme UGT2B15(Y⁸⁵) [17]. Ces observations suggèrent que l'expression du variant UGT2B15(D⁸⁵) peut être responsable d'une accumulation de la DHT dans les cellules sécrétrices qui constituent le site où débute le cancer de la prostate et, de ce fait, pourrait augmenter le risque de survenue de ce cancer. Cette hypothèse a conduit deux équipes à effectuer des études épidémiologiques pour déterminer le rôle

potentiel de l'expression polymorphique du gène *UGT2B15* dans le cancer de la prostate. La première étude, reprise avec des patients de la région de l'Arkansas souffrant d'un cancer de la prostate et des cas témoins, a établi que l'allèle *UGT2B15*(D⁸⁵) est significativement plus élevé (40,6%) chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate que dans les cas témoins (18,8%) [23]. En revanche, la deuxième étude menée par A. Gsur *et al.* [24] sur 380 sujets de type caucasien de la région de Vienne en Autriche, dont 190 patients ayant un cancer de la prostate et 190 patients témoins présentant une hyperplasie bénigne de la prostate, n'a pu mettre en évidence une association entre le polymorphisme D⁸⁵Y et le cancer de la prostate. Toutefois, des résultats préliminaires ont été obtenus par notre groupe, en comparant l'association du polymorphisme D⁸⁵Y entre une population de sujets caucasiens et afro-américains. Ces résultats ont mis en évidence chez les Afro-américains (qui présentent par ailleurs une incidence plus importante de cancers de la prostate) une proportion significativement plus élevée de l'allèle qui conjugue plus faiblement la DHT. Des études plus approfondies doivent être menées sur un plus grand nombre de patients porteurs d'un cancer de la prostate afin d'établir de façon indiscutable le rôle de l'*UGT2B15* en tant que facteur de risque dans ce type de cancer.

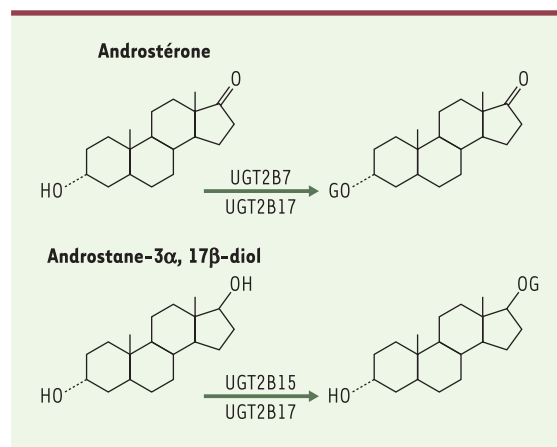


Figure 2. Glucuronidation de l'androstérone et de l'androstane-3 α ,17 β -diol par les UDP-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT2B15 et UGT2B17. Ces deux stéroïdes glucuronidés sont retrouvés en très grande abondance dans le sérum tant chez la femme que chez l'homme. L'UGT2B7 conjugue le stéroïde seulement en position 3, tandis que l'UGT2B17 peut le faire en position 3 et 17. En revanche, UGT2B15 est spécifique pour la position 17.



Conclusions

Il est maintenant parfaitement admis que le foie est un site qui exprime plusieurs UGT et qui inactive les composés exogènes. En outre, il a été établi que plusieurs glandes, dont les tissus constituent des cibles pour que les androgènes, expriment aussi des UGT et que celles-ci peuvent inactiver les stéroïdes qui exercent une action sur ces tissus. La prostate, par exemple, est formée d'un tissu qui possède ces mécanismes d'inactivation: la DHT est produite à partir de la testostérone et de la DHEA et les analyses montrent que l'on retrouve dans ce tissu plusieurs enzymes UGT2B, dont l'UGT2B15 et l'UGT2B17. Une perte d'activité des enzymes qui dégradent les stéroïdes pourrait provoquer une accumulation du substrat stéroïde et avoir des effets délétères sur le tissu. Cette hypothèse repose sur une observation récente rapportée par le groupe de S.A. Geslt *et al.* [14] montrant une perte

d'expression de l'UGT2B7 et une perte d'activité de conjugaison de la 4-hydroxyœstrone dans les cellules de cancer du sein. Les auteurs ont suggéré qu'une accumulation excessive du substrat 4-hydroxyœstrone, molécule reconnue pour avoir une génotoxicité élevée, pourrait constituer un élément majeur dans le déclenchement du cancer. Les UGT pourraient donc jouer un rôle protecteur important vis-à-vis, non seulement des composés exogènes, mais également des hautes concentrations intratissulaires d'hormones stéroïdes. ♦

SUMMARY

Inactivation of androgens by UDP-glucuronosyltransferases

Liver, kidney, and gastrointestinal tissues are well known to express UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes which conjugate exogenous compounds. This

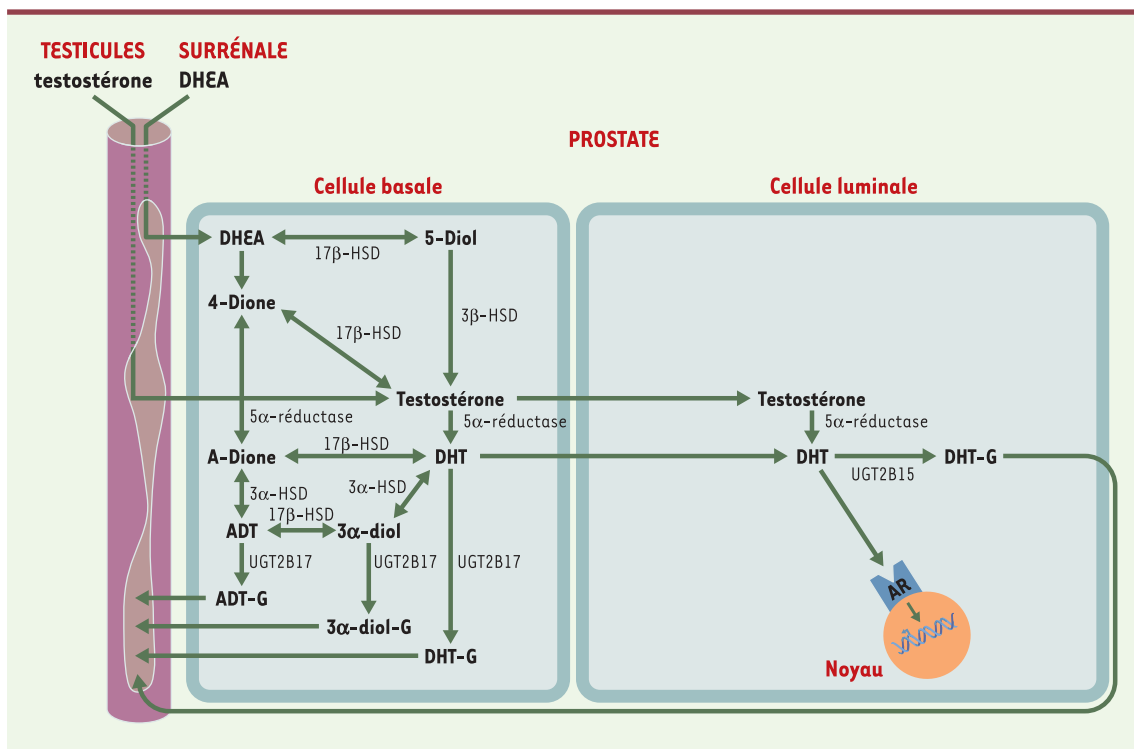


Figure 3. Production et élimination des androgènes dans les cellules épithéliales basales et luminales de la prostate. Les précurseurs stéroïdes sécrétés par la surrénale de même que la testostérone sont convertis dans la prostate en dihydrotestostérone (DHT). L'activité de l'enzyme UGT2B17 dans les cellules basales permet la glucurono-conjugaison de la DHT et de ses métabolites dans ces cellules. En revanche, l'expression spécifique de l'enzyme UGT2B15 dans les cellules luminales conduit à l'inactivation sélective de la DHT. DHEA: déhydroépiandrostérone; 4-Dione: 4-androstènedione; A-Dione: androstanedione; ADT: androstérone; ADT-G: androstérone conjuguée; DHT-G: dihydrotestostérone conjuguée; 3α-diol: androstane-3α, 17β-diol; 3α-diol-G: androstane-3α, 17β-diol conjugué; AR: récepteur des androgènes; 17β-HSD: 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase; 3α-HSD: 3α-hydroxystéroïde déshydrogénase; UGT: UDP-glucuronosyltransférase.

mechanism is extremely important to eliminate several compounds from the body. Recent studies have shown that, in addition to the liver and kidney, a large number of tissues, namely the prostate and skin, also express UGT which are capable of inactivating steroids. This mechanism may be a means to modulate the action of steroids in these tissues. ♦

RÉFÉRENCES

- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-91.
- Tukey RH, Strassburg CP. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 405-14.
- Lévesque E, Turgeon D, Carrier JS, Montminy V, Beaulieu M, Bélanger A. Isolation and characterization of the UGT2B28 cDNA encoding a novel human steroid conjugating UDP-glucuronosyltransferase. *Biochemistry* 2001; 40: 3869-81.
- Radomska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, Battaglia E, Mackenzie PI. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 817-99.
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocrinol Rev* 2003; 24: 152-82.
- Bélanger A, Brochu M, Cliche J. Levels of plasma steroid glucuronides in intact and castrated men with prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 812-5.
- Brochu M, Bélanger A, Tremblay RR. Plasma levels of C-19 steroids and 5 alpha-reduced steroid glucuronides in hyperandrogenic and idiopathic hirsute women. *Fertil Steril* 1987; 48: 948-53.
- Green MD, Tephly TR. Glucuronidation of amines and hydroxylated xenobiotics and endobiotics catalyzed by expressed human UGT1.4 protein. *Drug Metab Disp* 1996; 24: 356-63.
- Albert C, Vallée M, Beaudry G, Bélanger A, Hum DW. The monkey and human uridine diphosphate-glucuronosyltransferase UGT1A9, expressed in steroid target tissues, are estrogen conjugating enzymes. *Endocrinology* 1999; 140: 3292-302.
- Beaulieu M, Lévesque E, Hum DW, Bélanger A. Isolation and characterization of a human orphan UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B11. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 44-50.
- Carrier JS, Turgeon D, Journeault K, Hum DW, Bélanger A. Isolation and characterization of the human UGT2B7 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 616-21.
- Turgeon D, Carrier JS, Lévesque E, Hum DW, Bélanger A. Relative enzymatic activity, protein stability and tissue distribution of human steroid metabolizing UGT2B subfamily members. *Endocrinology* 2001; 142: 778-87.
- Radomska-Pandya A, Little JM, Czernik PJ. Human UDP-glucuronosyltransferase 2B7. *Curr Drug Metab* 2001; 2: 283-98.
- Gestl SA, Green MD, Shearer DA, Frauenhoffer E, Tephly TR, Weisz J. Expression of UGT2B7, a UDP-glucuronosyltransferase implicated in the metabolism of 4-hydroxyestrone and all-trans retinoic acid, in normal human breast parenchyma and in invasive and in situ breast cancers. *Am J Pathol* 2002; 160: 1467-79.
- Coumoul X, Barouki R. Génotoxicité des métabolites des œstrogènes et cancers. *Med Sci* 2002; 18: 86-90.
- Turgeon D, Carrier JS, Lévesque E, Beatty BG, Bélanger A, Hum DW. Isolation and characterization of the human UGT2B15 gene, localized within a cluster of UGT2B genes and pseudogenes on chromosome 4. *J Mol Biol* 2000; 295: 489-504.
- Lévesque E, Beaulieu M, Green MD, Tephly TR, Bélanger A, Hum DW. Isolation and characterization of UGT2B15(Y85): A UDP-glucuronosyltransferase encoded by a polymorphic gene. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 317-25.
- Beaulieu M, Lévesque E, Hum DW, Bélanger A. Isolation and characterization of a novel cDNA encoding a human UDP-glucuronosyltransferase active on C19 steroids. *J Biol Chem* 1996; 271: 22855-62.
- Horton R. Dihydrotestosterone is a peripheral paracrine hormone. *J Androl* 1992; 13: 23-7.
- Bélanger A, Couture J, Caron S, Roy R. Determination of non-conjugated and conjugated steroid levels in plasma and prostate after separation on C-18 columns. *Ann NY Acad Sci* 1990; 595: 251-9.
- El-Alfy M, Luu-The V, Huang XF, Berger L, Labrie F, Pelletier G. Localization of type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and androgen receptor in the human prostate by *in situ* hybridization and immunohistochemistry. *Endocrinology* 1999; 140: 1481-91.
- Barbier O, Lapointe H, El-Alfy M, Hum DW, Bélanger A. Cellular localization of uridine diphosphoglucuronosyltransferase 2B enzymes in the human prostate by *in situ* hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4819-26.
- MacLeod SL, Nowell S, Plaxco J, Lang NP. An allele-specific polymerase chain reaction method for the determination of the D85Y polymorphism in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B15 gene in a case-control study of prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 777-82.
- Gsur A, Preyer M, Haidinger G, et al. A polymorphism in the UDP-glucuronosyltransferase 2B15 gene (D85Y) is not associated with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 497-8.

TIRÉS À PART

A. Bélanger