

CLEARANCE PHAGOCYTAIRE DES CELLULES EN VOIE D'APOPTOSE ET RÉGULATION DE L'INFLAMMATION GLOMÉRULAIRE

par

J. SAVILL*

L'inflammation glomérulaire peut disparaître mais persiste fréquemment, menant à une perte des cellules glomérulaires résidentes, à une réparation cicatricielle puis à l'insuffisance rénale. La clearance macrophagique des leucocytes et des cellules résidentes en voie d'apoptose est un des aspects essentiels de l'évolution des glomérulonéphrites [1, 2, 3].

INFLAMMATION GLOMÉRULAIRE, RÉOLUTION OU PROGRESSION DE LA GLOMÉRULONÉPHRITE ET APOPTOSE

Les causes de glomérulonéphrites (GN) sont nombreuses, mais la caractéristique commune est l'infiltration glomérulaire par les macrophages, les neutrophiles et plus rarement par les lymphocytes. Il existe une prolifération et une altération du phénotype des cellules glomérulaires résidentes, étroitement corrélée à la production excessive d'une matrice extracellulaire (MEC) anormale. Pour finir, il existe tardivement et de façon variable une perte de cellules résidentes, s'accompagnant d'une perte permanente de fonction [4]. La GN étant installée lors de la présentation clinique, l'objectif principal du traitement est de promouvoir sa résolution, mais les cibles thérapeutiques sont mal connues, et les traitements ont une efficacité limitée [5]. C'est dans cette idée que nous avons étudié les mécanismes,

* Centre for Inflammation Research, Department of Clinical and Surgical Sciences (Internal Medicine), Royal Infirmary, Lauriston Place, Edinburgh, Scotland, UK.

jusqu'à présent mal compris, qui gouvernent la clearance des cellules indésirables au sein des glomérules inflammatoires à l'occasion de la résolution des GN. Nous avons tout d'abord montré que les PMN sont programmés pour mourir d'apoptose, puis être éliminés *in vitro* et *in vivo* par les cellules phagocytaires [6] ; nous avons ensuite montré que les PMN infiltrant les glomérules étaient éliminés par apoptose au cours des glomérulonéphrites [7], en particulier lorsqu'ils étaient situés dans le mésangium ou dans les capillaires occlus [8], en étant ingérés par les macrophages, mais aussi par les cellules mésangiales [7, 9]. Bien que le destin habituel des macrophages soit d'émigrer à partir des sites inflammatoires [10], les cellules monocytaires/macrophagiques peuvent être éliminées par apoptose, à l'occasion d'une clearance phagocytaire *in situ* [11].

Nous avons été par ailleurs les premiers [12] à montrer qu'un excès de cellules résidentes (mésangiales) était délété par apoptose durant la guérison de l'hypercellularité mésangiale des glomérulonéphrites. Sachant qu'il existe un excès de perte de cellules mésangiales dans les glomérulonéphrites progressives, plusieurs études ont sans surprise montré que l'apoptose des cellules résidentes était un élément important de la cicatrisation glomérulaire [13, 14]. Bien que l'accumulation de matrice extracellulaire dans les glomérules lésés favorise l'apoptose des cellules mésangiales [15], le puissant effet anti-apoptotique de certaines cytokines ubiquitaires telle que IGF-1 [16] suggérait que l'évolution glomérulaire vers une cicatrice pauvre en cellules était en fait le reflet d'une destruction active des cellules glomérulaires résidentes [3].

Après la découverte par Lang qu'il existe dans l'œil du rongeur en cours de développement une délétion des vaisseaux due à une apoptose des cellules endothéliales favorisée par les macrophages [17, 18], nous avons récemment montré que les macrophages isolés à partir de glomérules de rongeurs rendus expérimentalement inflammatoires, ou produit *in vitro* par stimulations de macrophages provenant de moelle osseuse de rongeurs (BMDM), étaient capables d'inhiber la mitose et d'induire l'apoptose de cellules mésangiales en culture, après relargage de NO par les macrophages [19]. De plus, des cellules mésangiales marquées par des cytokines, provenant de rongeurs ou d'hommes, meurent après contact avec le TNF α présent sur les surfaces macrophagiques [20]. Pour toutes ces raisons, l'action des macrophages est un nouveau mécanisme candidat pour expliquer une perte persistante et excessive des cellules résidentes glomérulaires au cours de la phase de guérison cicatricielle des glomérulonéphrites.

L'ÉLIMINATION DES CORPS CELLULAIRES PAR LES MACROPHAGES TÉMOIGNE DE LA MORT CELLULAIRE AU SEIN DES SITES INFLAMMATOIRES

Une élimination tranquille : l'apoptose aboutit habituellement à un processus d'élimination phagocytaire de corps cellulaires enveloppés de membrane, n'occasionnant pas de lésion inflammatoire, par contraste avec la nécrose, au cours de laquelle l'exposition du contenu cellulaire aboutit à une réaction inflammatoire [21, 1]. Ainsi, les polynucléaires en voie d'apoptose sont éliminés sans relarguer leur contenu nocif [4], à l'aide de mécanismes spécifiques qui ne stimulent pas le

relargage de médiateurs pro-inflammatoires macrophagiques [22] ou mésangiaux [9] ; ceci contraste avec l'élimination des polynucléaires nécrotiques, qui stimule le relargage de médiateurs inflammatoires [23].

Clearance anti-inflammatoire

Fadok a montré que l'ingestion de cellules apoptotiques (mais pas nécrotiques) était capable de supprimer la sécrétion macrophagique (après stimulation par LPS) de cytokines pro-inflammatoires telle que $TNF\alpha$, en induisant une libération macrophagique de $TGF\beta 1$, qui est une cytokine anti-inflammatoire. D'autres effets suppresseurs paracrines contribuent à limiter la réaction inflammatoire, telle que la libération de PGE_2 (prostaglandine E_2) et de PAF (*platelet activating factor*) [24], mais notre travail indique que la libération de $TGF\beta 1$ par les macrophages ingérants des cellules en voie d'apoptose est le mécanisme majeur inhibant la libération de $TNF\alpha$ après stimulation par LPS.

La clearance des cellules apoptotiques régule la capacité lytique des macrophages

Selon la cible et le mécanisme effecteur impliqué, la clairance des cellules apoptotiques peut favoriser ou inhiber la capacité lytique des macrophages. L'élimination apoptotique de polynucléaires par les cellules macrophagiques humaines favorise la libération de Fas ligand, l'activation de la voie Fas ligand et la mort des leucocytes régionaux [25]. D'un autre côté, l'élimination apoptotique par des macrophages murins inhibe la lyse macrophagique de cellules tumorales régionales [26], de même qu'elle est capable d'inhiber la capacité lytique des macrophages à l'égard de parasites (trypanosomes) [27]. De plus, nous avons observé que la capacité lytique du $TNF\alpha$ présent à la surface macrophagique à l'égard des cellules mésangiales était totalement supprimée lorsque les macrophages ingéraient des cellules apoptotiques. En pratique, il semble qu'une réduction de la capacité macrophagique à éliminer les cellules apoptotiques peut non seulement faciliter la persistance de l'inflammation, mais aussi pérenniser la lyse macrophagique des cellules glomérulaires résidentes.

ARGUMENT : DÉFICIT EN C1q, RÉDUCTION DE L'ÉLIMINATION DES CELLULES APOPTOTIQUES ET LÉSIONS GLOMÉRULAIRES

Bien que de multiples mécanismes contribuent à la clearance des cellules apoptotiques par les cellules phagocytaires, C1q, le premier composant du complément, mérite une attention particulière car il fait le lien entre les macrophages et les cellules apoptotiques [28]. Les patients atteints de déficit en C1q développent dans la majorité des cas un lupus érythémateux disséminé (LED) accompagné de lésions inflammatoires organiques, et notamment rénales. Les souris invalidées C1q-/- [29] développent un syndrome lupique avec une glomérulonéphrite sévère au cours de laquelle la présence de 5 à 10 p. 100 de cellules apoptotiques suggère vivement

un défaut de clearance (en effet les cellules apoptotiques sont normalement éliminées en une heure en moyenne ; en l'absence de mitose, la présence de 1 p. 100 d'apoptose dans un tissu équivaut à la disparition de 24 p. 100 des cellules en une journée). Nous avons contribué au développement d'un test *in vivo* qui consiste en l'élimination macrophagique de cellules apoptotiques injectées dans le péritoine de souris invalidé pour C1q ; ce modèle a confirmé l'existence d'un défaut de clearance des cellules apoptotiques [30]. Les résultats sont transposables à l'homme, dans la mesure où les macrophages provenant de monocytes extraits chez des patients déficients en C1q ont le même défaut d'ingestion de cellules apoptotiques, réversible après apport exogène de C1q [30].

Le groupe de Walport a souligné le rôle potentiel d'un défaut de clairance des cellules apoptotiques dans les maladies auto-immunes [30] ; cependant la sévère inflammation glomérulaire des souris C1q^{-/-} peut aussi refléter un défaut d'élimination anti-inflammatoire des cellules apoptotiques. Le pourcentage élevé de cellules apoptotiques présent dans le glomérule des animaux C1q^{-/-} ne peut pas être seulement expliqué par un défaut de l'ordre de 50 p. 100 de la clearance des cellules apoptotiques, si bien que nous supposons que les souris C1q^{-/-} ont aussi un défaut d'inhibition de lyse macrophagique des cellules glomérulaires résidentes.

AUTRES CAUSES DE CLEARANCE ANORMALE DES CELLULES APOPTOTIQUES

Le déficit en C1q est une cause rare de défaut de clearance apoptotique ; d'autres anomalies pourraient contribuer à la persistance de la sécrétion macrophagique de médiateurs pro-inflammatoires et de lyse macrophagique de cellules résidentes [31]. Les modifications du micro-environnement, telle qu'une baisse du pH [32] ou l'accumulation de molécules électriquement chargées [33] se produisent au sein des sites d'inflammation chronique et pourraient altérer la prise en charge des cellules apoptotiques par les macrophages [34]. L'auto-immunité pourrait être la conséquence d'un défaut de clearance, mais pourrait être aussi sa cause, dans la mesure où de telles anomalies ont été rapportées au cours de la polyarthrite rhumatoïde [35], et au cours du lupus érythémateux disséminé [36], un des facteurs favorisant étant la présence d'anticorps anti-C1q [30]. Au cours des vascularites, les anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires (ANCA) perturbent l'apoptose des polynucléaires, en accélérant leur évolution vers la nécrose secondaire [37] sans mettre en jeu le signal d'apoptose lié à l'exposition de la phosphatidylserine [38], ce qui réduit l'espace de temps nécessaire pour une élimination non-inflammatoire [37]. Les auto-anticorps anti-phospholipides reconnaissent fréquemment la phosphatidylsérine et sont susceptibles d'opsoniser les cellules apoptotiques via les récepteurs Fc des macrophages, et favorisent ainsi la libération de TNF α [39].

Une prédisposition héréditaire à une diminution de la clearance apoptotique est soulignée par le cas très particulier du déficit en C1q, mais une recherche systématique de polymorphismes de C1q, et de déficits d'autres molécules impliquées dans l'ingestion macrophagique des cellules apoptotiques, pourrait être envisagée dans les GN sporadiques [40].

TRAITEMENTS SUSCEPTIBLES DE RESTAURER UNE CLEARANCE MACROPHAGIQUE NORMALE

Les glucocorticoïdes sont capables de faciliter *in vitro* et *in vivo* une élimination sans danger des cellules apoptotiques : nous avons démontré que l'administration durant 24 heures à des phagocytes (mais pas aux cellules apoptotiques) d'une concentration pharmacologique de glucocorticoïdes était capable de promouvoir de façon spécifique, de façon doses et récepteurs-dépendantes, une augmentation ($4 \times$) de la phagocytose des cellules apoptotiques, par des macrophages de provenance humaine ou murine, et par des cellules mésangiales de rat [41]. Cependant, alors que la phagocytose induite par les stéroïdes ne stimulait pas la libération macrophagique de TNF α ou de chémokines [41], on ne sait toujours pas s'il s'agit d'une réponse macrophagique anti-inflammatoire ou anti-cytolytique.

Pour valider ces résultats *in vivo*, nous avons étudié les effets d'un traitement stéroïde (dexaméthasone 0,4 mg/kg, équivalent chez la souris à 28 mg chez un homme de 70 kg) 24 heures avant d'effectuer le test de phagocytose par macrophages péritonéaux de cellules apoptotiques administrées par voie intrapéritonéale. Le pourcentage d'ingestion macrophagique de cellules apoptotiques a augmenté sous traitement de 20 à 40 p. 100, sachant qu'il n'y avait pas de différence de nombre des macrophages ni de pourcentage de captation des cellules nécrotiques. Par ailleurs, des études préliminaires effectuées chez les souris C1q $^{-/-}$ avaient montré que le traitement par stéroïdes augmentait la clairance macrophagique des cellules apoptotiques, ce qui renvoie aux effets bénéfiques observés grâce aux fortes doses de stéroïdes au cours du lupus érythémateux disséminé chez l'homme.

La 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase de type I (11 β -HSD1)

Cet enzyme catalyse la conversion des glucocorticoïdes inactifs (cortisone chez l'homme, corticostérone chez la souris), typiquement présente dans le plasma à des concentrations libres de 10^{-7} M, en glucocorticoïdes actifs (cortisol chez l'homme, 11 DHA chez la souris) dont la concentration libre plasmatique varie entre 10^{-9} et 10^{-8} M. Des cellules provenant de lignées diverses peuvent utiliser leur 11 β -HSD pour maintenir une concentration intracellulaire stable de glucocorticoïdes actifs, par conversion de glucocorticoïdes exogènes, ou présents sous forme de stock endogène [42]. Nous avons démontré que les macrophages murins provenant de moelle osseuse ou de macrophages, les macrophages humains provenant de monocytes, ainsi que les cellules mésangiales de rat, exprimaient la 11 β -HSD1, et étaient capables de convertir efficacement les glucocorticoïdes inactifs en glucocorticoïdes actifs. Un traitement durant 24 heures par glucocorticoïdes inactifs des cellules de macrophages péritonéaux murins était capable d'augmenter la phagocytose des cellules apoptotiques de façon équivalente aux résultats obtenus avec les glucocorticoïdes actifs ; la spécificité de cette action a été démontrée en utilisant la carbenoxolone, inhibiteur de 11 β -HSD1, qui bloque la conversion enzymatique et la phagocytose, sans altérer la capacité ultérieure à répondre aux glucocorticoïdes actifs. Les monocytes humains fraîchement isolés, qui ont normalement besoin d'une maturation de 48 à 72 heures avant d'acquérir des capacités phagocytaires à l'égard des cellules apoptotiques, n'expriment pas la 11 β -HSD1 et ne sont pas capables d'opérer la conversion des glucocorticoïdes en leur

forme active. Cependant, une expression de 11 β -HSD1 et une activité phagocytaire sont détectables à la 72^e heure, permettant à ce moment aux glucocorticoïdes inactifs d'augmenter la phagocytose des cellules apoptotiques. Ces données suggèrent la possibilité de cibler de façon spécifique les effets des glucocorticoïdes actifs vis-à-vis de la clearance des cellules apoptotiques, en favorisant l'expression de la 11 β -HSD1 chez les monocytes en cours de maturation, ce qui permettrait aux glucocorticoïdes inactifs d'assurer précocément une plus grande capacité de clearance des cellules apoptotiques.

CONCLUSION

La clearance phagocytaire des leucocytes et des cellules résidentes est un élément clé de la guérison de l'inflammation glomérulaire. Un défaut d'élimination des cellules apoptotiques peut conduire à une inflammation persistante et à une destruction des cellules résidentes par les macrophages. Des défauts de clearance des cellules apoptotiques devraient être systématiquement recherchés à l'occasion des glomérulonéphrites persistantes. On peut espérer que de telles anomalies seront réversibles grâce à une action intra-macrophagique ciblée des glucocorticoïdes.

Remerciements

Carolyn Gilchrist pour le manuscrit. L'auteur remercie pour son aide la Wellcome Trust, le Medical Research Council, et le National Kidney Research Fund.

Nous remercions très vivement le Docteur Dominique Joly qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAVILL J. Apoptosis, Phagocytic docking without shocking. *Nature*, 1998; **392**: 442-443.
2. SAVILL J, FADOK V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*, 2000; **407**: 784-788.
3. SAVILL J. Regulation of glomerular cell number by apoptosis. *Kidney Int*, 1999; **56**: 1216-1222.
4. SAVILL J, REES AJ. Mechanisms of glomerular inflammation. *In*: Davison AM, JS Cameron, J-P Grunfeld, DNS Kerr, E Ritz (eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, 1998; pp.403-439.
5. SAVILL J, JOHNSON RJ. Glomerular remodelling after inflammatory injury. *Exp Nephrol*, 1995; **3**: 149-158.
6. SAVILL JS, WYLLIE AH, HENSON JE ET AL. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest*, 1989; **83**: 865-875.
7. SAVILL J, SMITH J, REN Y ET AL. Glomerular mesangial cells and inflammatory macrophages ingest neutrophils undergoing apoptosis. *Kidney Int*, 1992; **42**: 924-936.
8. HUGHES J, JOHNSON RJ, MOONEY A ET AL. Neutrophil fate in experimental glomerular capillary injury in the rat emigration exceeds in situ clearance by apoptosis. *Am J Pathol*, 1997; **150**: 223-234.

9. HUGHES J, LIU Y, REN Y ET AL. Human glomerular mesangial cell phagocytosis of apoptotic neutrophils: mediation by a novel CD36-independent vitronectin receptor/thrombospondin recognition mechanism that is uncoupled from chemokine secretion. *J Immunol*, 1997; **158**: 4389-4397.
10. BELLINGAN, GJ, CALDWELL, H, HOWIE, S.E.M ET AL. In vivo fate of the inflammatory macrophage during the resolution of inflammation : Inflammatory macrophages do not die locally, but emigrate to the draining lymph nodes. *J Immunol*, 1996; **157**: 2577-2585.
11. LAN HY, MITSUHASHI H, NG YY ET AL. Macrophage apoptosis in rat crescentic glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 1997; **151**: 531-538.
12. BAKER AJ, MOONEY A, J HUGHES ET AL. Mesangial cell apoptosis : The major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis. *J Clin Invest*, 1994; **94**: 2105-2116.
13. SUGIYAMA, H, KASHIHARA, N, MAKINO, H ET AL. Apoptosis in glomerular sclerosis. *Kidney Int*, 1996; **49**: 103-111.
14. SHIMIZU A, MASUDA Y, KITAMURA H ET AL. Apoptosis in progressive crescentic glomerulonephritis. *Lab Invest*, 1996; **74**: 941-951.
15. MOONEY A, JACKSON K, BACON R ET AL. Type IV collagen and laminin regulate glomerular mesangial cell susceptibility to apoptosis via $\beta 1$ integrin-mediated survival signals. *Am J Pathol*, 1999; **155**: 599-606.
16. MOONEY A, JOBSON T, BACON R ET AL. Cytokines promote glomerular mesangial cell survival in vitro by stimulus-dependent inhibition of apoptosis. *J Immunol*, 1997; **159**: 3949-3960.
17. LANG RA, BISHOP JM. Macrophages are required for cell death and tissue remodelling in the developing mouse eye. *Cell*, 1993; **74** : 453-462.
18. DIEZROUX G, LANG RA. Macrophages induce apoptosis in normal cells in vivo. *Development*, 1997; **124**: 3633-3638.
19. DUFFIELD JS, ERWIG LP, WEI XQ ET AL. Activated macrophages direct apoptosis and suppress mitosis of mesangial cells. *J Immunol*, 2000; **164**: 2110-2119.
20. SUGIYAMA H, SAVILL J, M ET AL. Selective sensitization to TNF- α induced apoptosis by blockade of NF- κ B in primary glomerular mesangial cells. *J Biol Chem*, 1999; **274** : 19532-19537.
21. KERR JF, WYLLIE AH, CURRIE AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Brit J Cancer*, 1972; **26**: 239-257.
22. MEAGHER LC, SAVILL JS, Baker A ET AL. Phagocytosis of apoptotic neutrophils does not induce macrophage release of Thromboxane B2. *J Leukocyte Biol*, 1992; **52**: 269-273.
23. STERN M, SAVILL J, HASLETT C. Human monocyte-derived macrophage phagocytosis of senescent eosinophils undergoing apoptosis: Mediation by $\alpha_3\beta_3$ /CD36/thrombospondin recognition mechanism and lack of phagocytic response. *Am J Pathol*, 1996; **149**: 911-921.
24. FADOK VA, BRATTON DL, KONOWAL A ET AL. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE₂ and PAF. *J Clin Invest*, 1998; **101**: 890-898.
25. BROWN SB, SAVILL J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas-ligand and induces apoptosis of bystander leucocytes. *J Immunol*, 1999; **162**: 480-485.
26. REITER I, KRAMMER B, SCHWAMBERGER G. Cutting edge: Differential effect of apoptotic versus necrotic tumor cells on macrophage antitumor activities. *J Immunol*, 1999; **163**: 1730-1732.
27. FREIRE-DE-LIMA CG, NASCIMENTO DO, SOARES MB ET AL. Uptake of apoptotic cells drives the growth of a pathogenic trypanosome in macrophages. (published erratum appears in *Nature* 2000 ; 404 : 904) *Nature*, 2000; **403**: 199-203.
28. KORB, LC, AHERN, JM. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes. Complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of Immunol*, 1997; **158**: 4525-4528.
29. BOTTO M, DELL'AGNOLA C, BYGRAVE AE ET AL. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet*, 1998; **19**: 56-59.
30. TAYLOR PR, CARUGATI A, FADOK VA ET AL. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med*, 2000; **192**: 359-366.
31. REN Y, SAVILL J. Apoptosis: The importance of being eaten. *Cell Death Differ*, 1998; **5**: 563-568.

32. HUNT TK, BANDA MJ, SILVER IA. Cell interactions in post-traumatic fibrosis. *Ciba Found. Symp*, 1985; **114**: 127-149.
33. MENKEN V. Biology of inflammation: chemical mediators and cellular injury. *Science*, 1956; **123**: 527-534.
34. SAVILL JS, HENSON PM, HASLETT C. Phagocytosis of aged human neutrophils by macrophages is mediated by a novel "charge-sensitive" recognition mechanism. *J Clin Invest*, 1989; **84**: 1518-1527.
35. VAISHNAW AK, McNALLY JD, ELKON KB. Apoptosis in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 1997; **40**: 1917-1927.
36. HERRMANN M, ZOLLER OM, HAGENHOFER M ET AL. What triggers anti-dsDNA antibodies? *Mol Biol Rep*, 1996; **23**: 265-267.
37. HARPER L, REN Y, SAVILL J ET AL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol*, 2000; **157**: 211-220.
38. FADOK, VA, BRATTON, DL, FRASCH, SC ET AL. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ*, 1998; **5**: 551-562.
39. MANFREDI AA, ROVERE P, GALATI G ET AL. Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. I. Opsonization by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*, 1998; **41**: 205-214.
40. NOZAKI S, H KASHIWAGI, S YAMASHITA ET AL. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *J Clin Invest*, 1995; **96**: 1859-65.
41. LIU Y, COUSIN JM, HUGHES J ET AL. Glucocorticoids promote nonphlogistic phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol*, 1999; **162**: 3639-3646.
42. SECKL JR AND KE CHAPMAN. Medical and physiological aspects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase system. *J Biochem*, 1997; **249**: 361-364.