

MECANISME D'ACTION DES OESTROGENES

Nelly RAMOS
Marc LOMBES

BIOSYNTHESE DES OESTROGENES

OESTROGENES

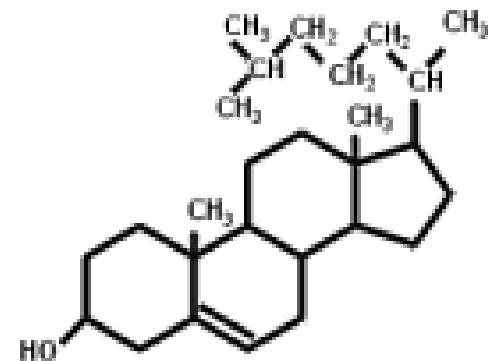
- Hormones sexuelles stéroïdes

- Dérivés du cholestérol

- Synthèse ovarienne

- Production extra-ovarienne :

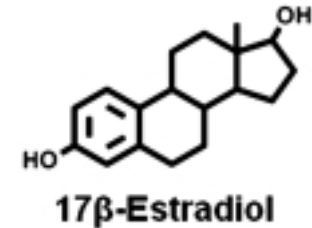
Foie, coeur, peau, SNC, tissu adipeux



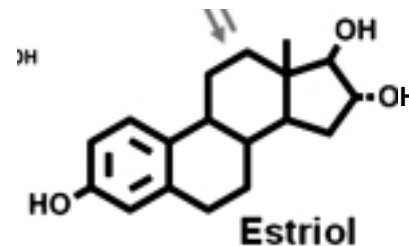
cholestérol

OESTROGENES NATURELS

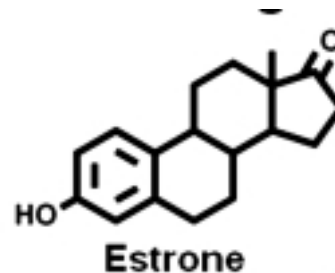
- 17 β -estradiol (E2)
 - Majoritaire
 - Production ovarienne en période g nitale



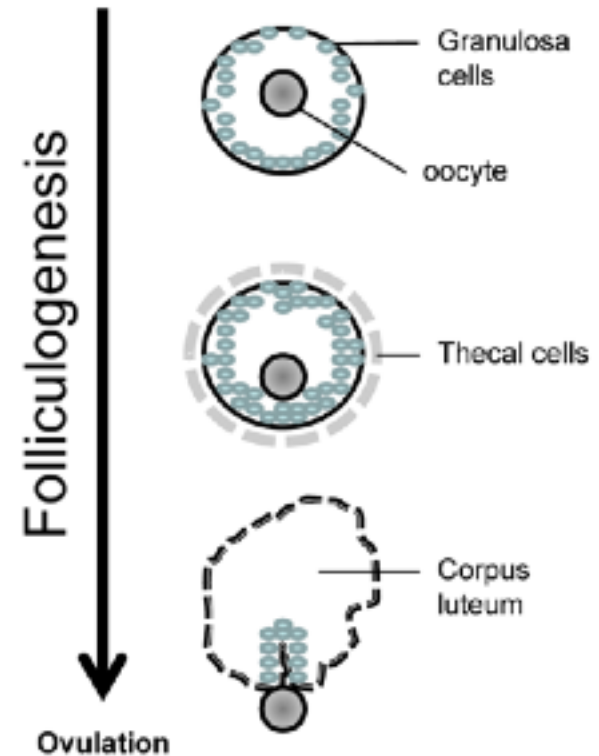
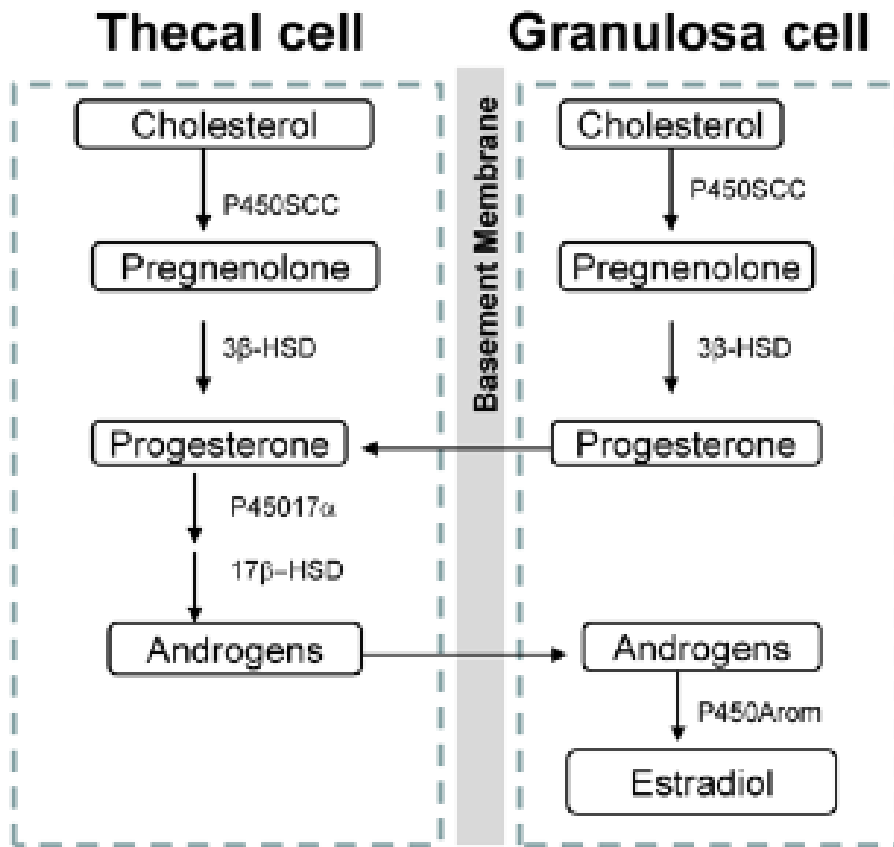
- Oestriol (E3)
origine placentaire



- Oestrone (E1)

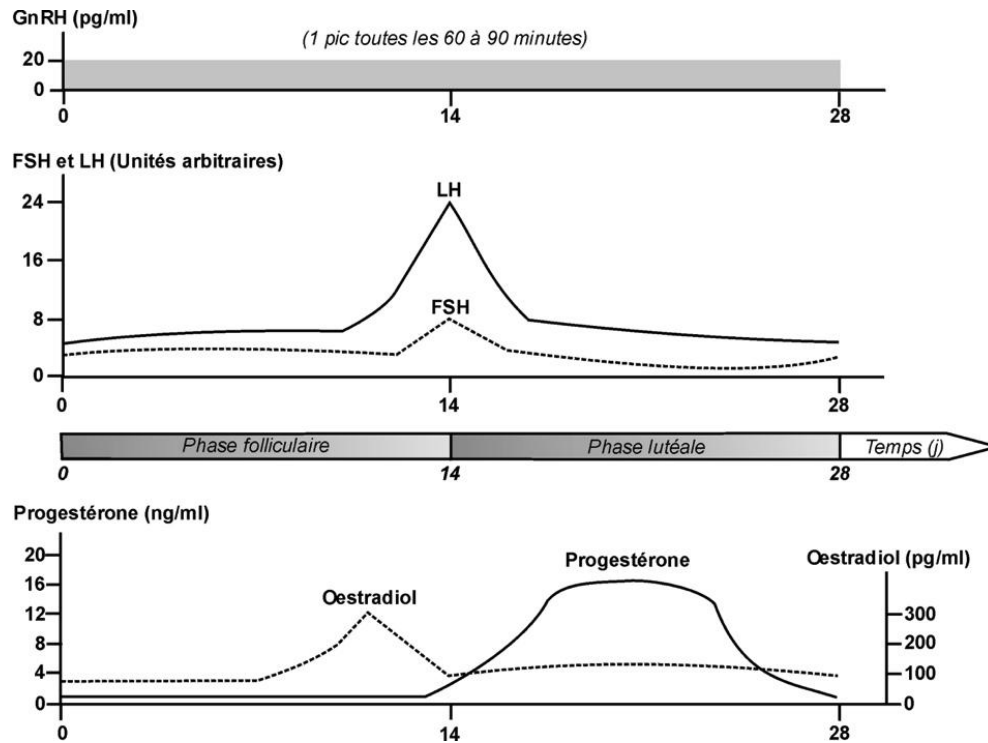


OVAIRE



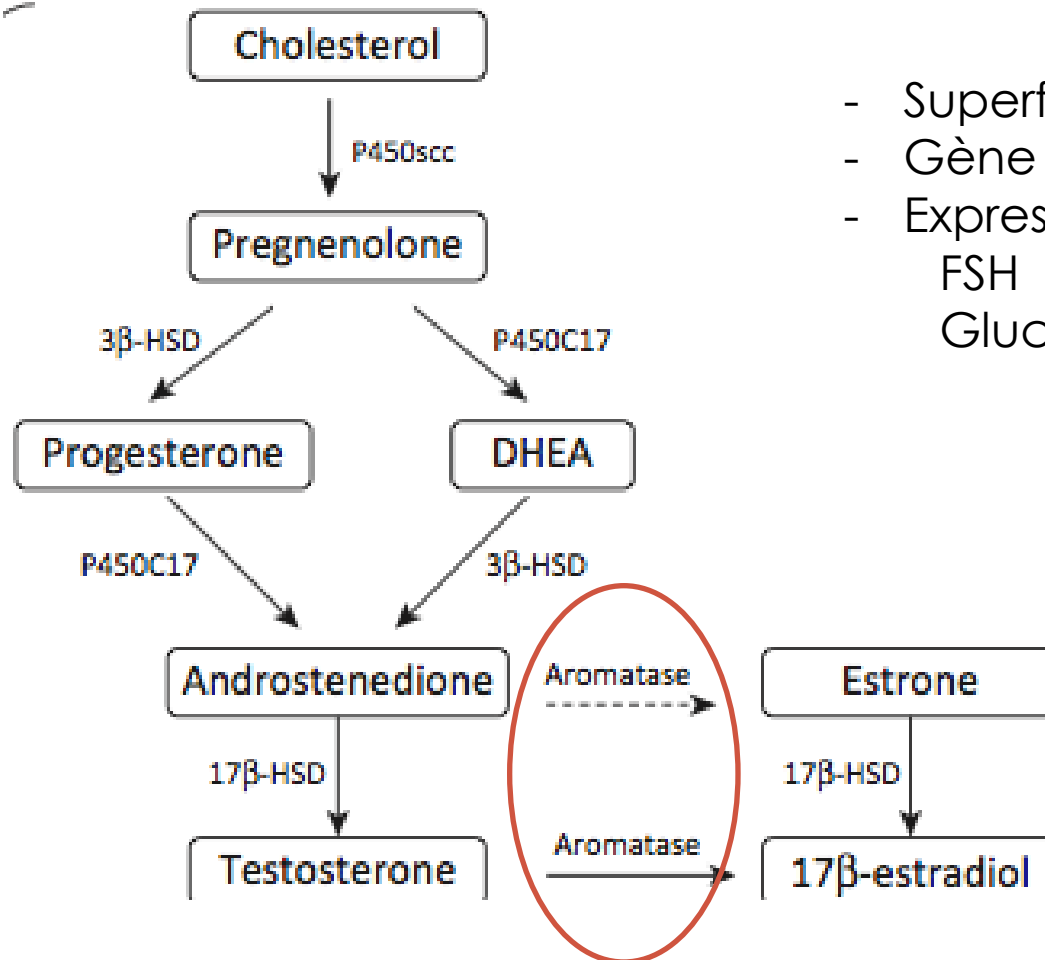
REGULATION SYNTHÈSE OVARIENNE

→ Gonadotrophines



AUTRES TISSUS :

ENZYME CLE = AROMATASE



- Superfamille cytochrome P450
- Gène CYP19
- Expression régulée par :
 - FSH
 - Glucocorticoïdes, TNFalpha

MECANISME D'ACTION

- 17 β -oestradiol principalement
- Circulation plasmatique
 - 99 % lié SHBG
 - Forme libre active
- Diffusion passive au niveau des membranes
- Fixation aux récepteurs des oestrogènes

RECEPTEURS DES OESTROGENES

UN PEU D'HISTOIRE...

- Années 50 : “ estrogene binding protein”
→ récepteur α ($ER\alpha$)
- 1993 : Knockout $ER\alpha$
→ Développement OGE préservé
→ Anomalies OGI féminins, Infertilité
- Autre voie de signalisation : Récepteur β (1996)

Nuclear Receptor Superfamily



Steroid Receptors



GR	glucocorticoid
MR	mineralocorticoid
PR	progesterone
AR	androgen
ER	estrogen

RXR Heterodimers



T ₃ R	thyroid hormone
RAR	all-trans RA
VDR	1,25-(OH) ₂ -VD
PPAR α	fatty acids /
PPAR γ	15d- $\Delta^{12,14}$ -PGJ
EcR	ecdysone
FXR	bile acids
CAR	androstane
LXR	oxysterol
PXR/SXR	xenobiotics

Dimeric Orphan Receptors



RXR	9-cis RA
COUP	
HNF-4	
TR2	
TLX	
GCNF	

Monomeric / Tethered Orphan Receptors

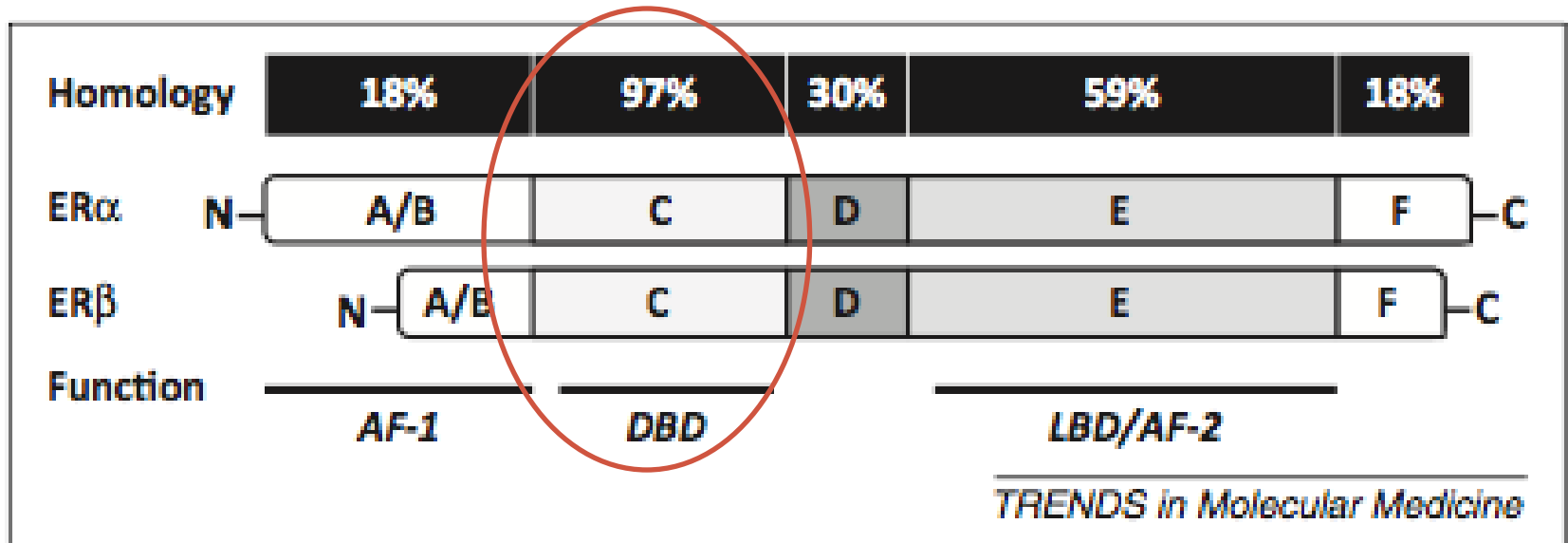


NGFI-B
SF-1
Rev-erb
ROR
ERR

GENETIQUE

- **ER α** :
ESR1
chromosome 6
8 exons
Promoteurs multiples en 5' → ARNm de taille variable
- **ER β** :
ESR2
Chromosome 14
8 exons

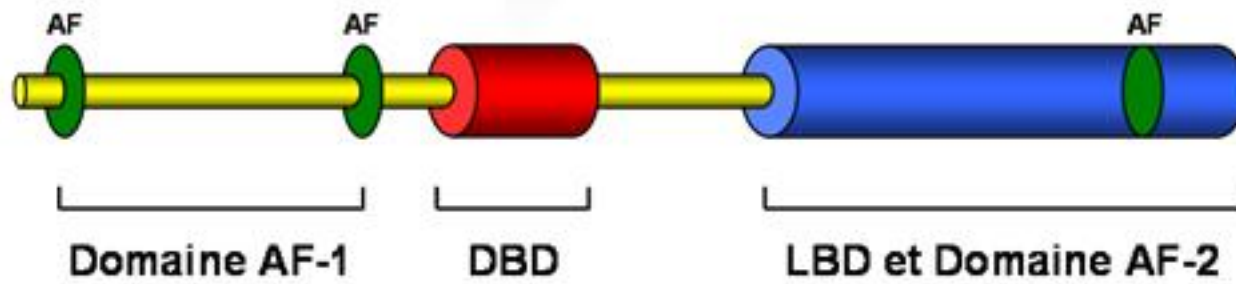
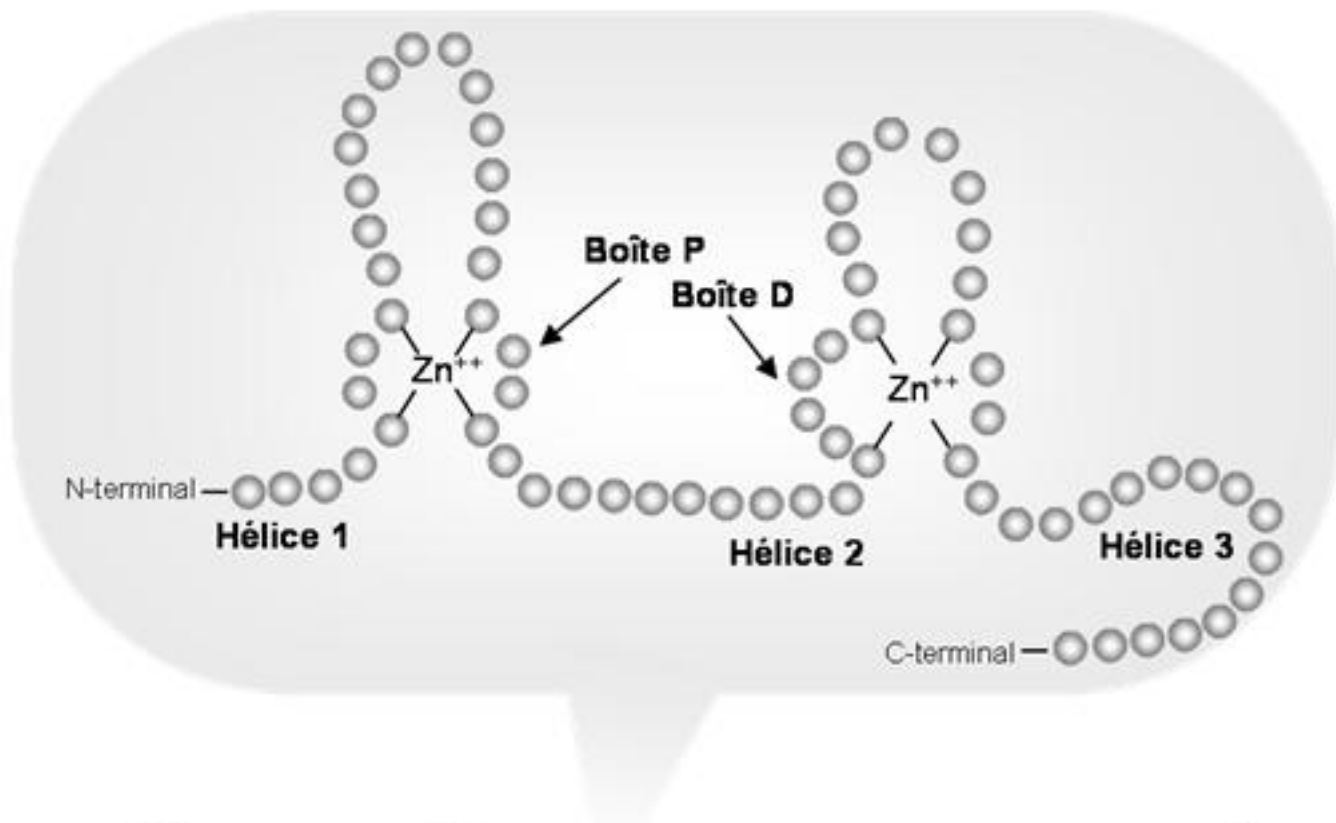
STRUCTURE PROTEIQUE



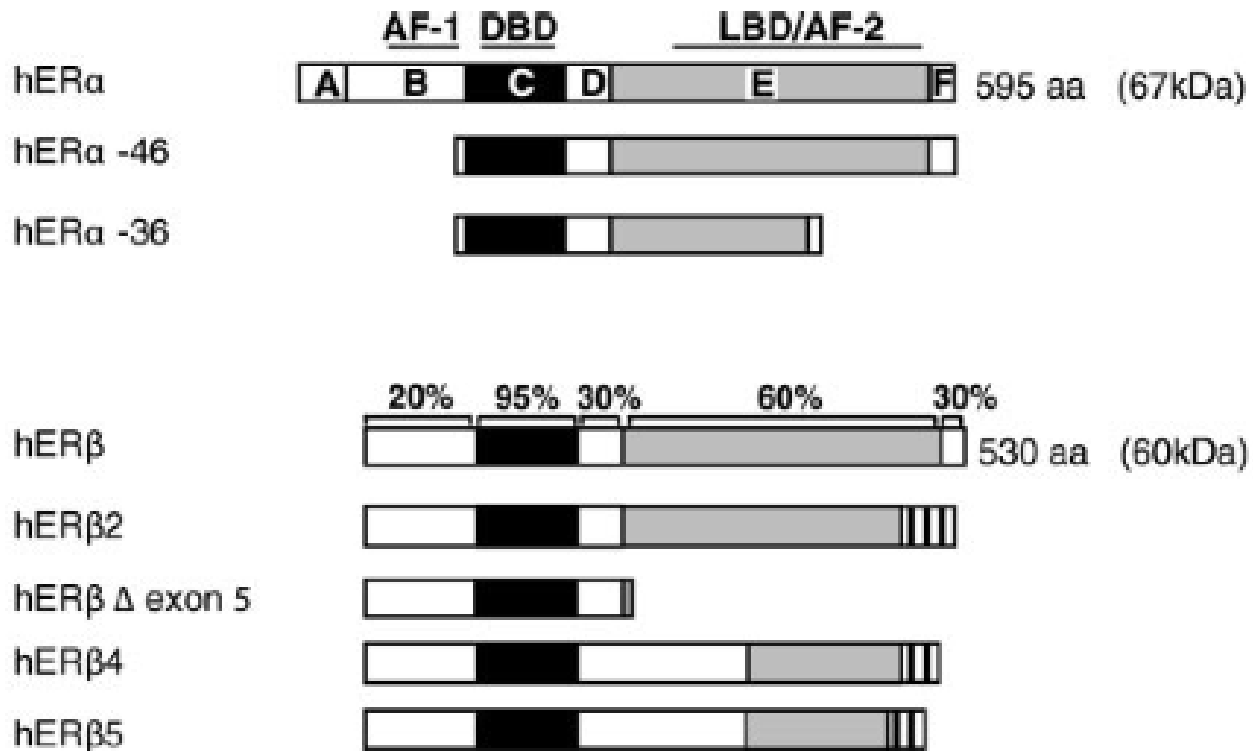
DBD : DNA Binding Domain

LBD : Ligand Binding domain

AF1 et AF2 : domaines de transactivation



ISOFORMES



LOCALISATION TISSU SPECIFIQUE

ERa

- Utérus
- Epididyme
- Stroma prostate
- Thèque ovaires
- Cellules Leydig
- Sein
- os
- Foie
- Rein
- Tissu adipeux
- cerveau

ERb

- Colon
- Moelle osseuse
- Endothelium
- Poumon
- Vessie
- Epithelium prostate
- Granulosa
- cerveau

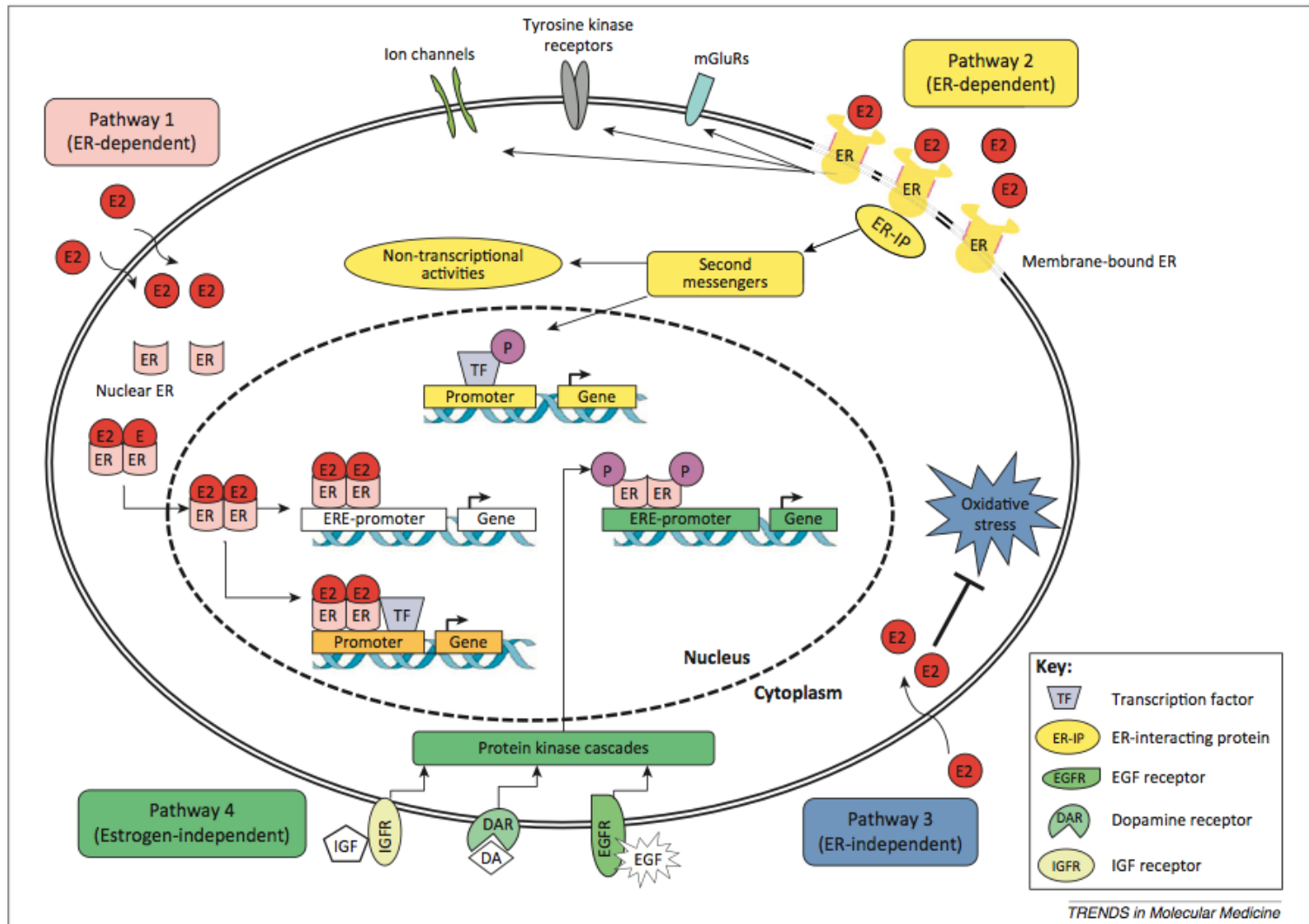
→ Neuroendocrine et reproduction

→ Humeur, fonctions cognitives

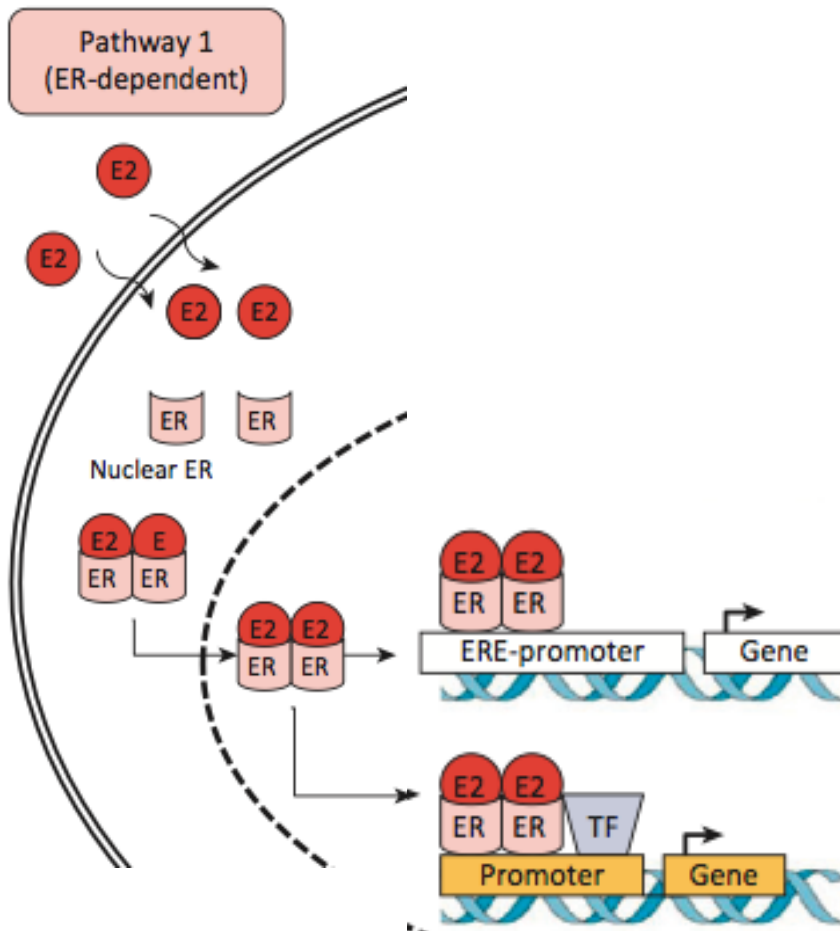
RECEPTEURS MEMBRANAIRES

- GPR30 = récepteur couplé aux protéines G
- ER-X :
 - Role important pendant le developpement foetal

VOIES DE SIGNALISATION



1/ GENOMIQUE, LIGAND DEPENDANTE



Voie principale

Fixation ligand

Dimérisation du récepteur

Translocation vers le noyau

1/ Fixation ERE (Estrogen Responsive Element)

2/ Association indirecte via facteurs de transcriptions (SP-1, AP-1, NF κ B)

ACTIVATION DU ER

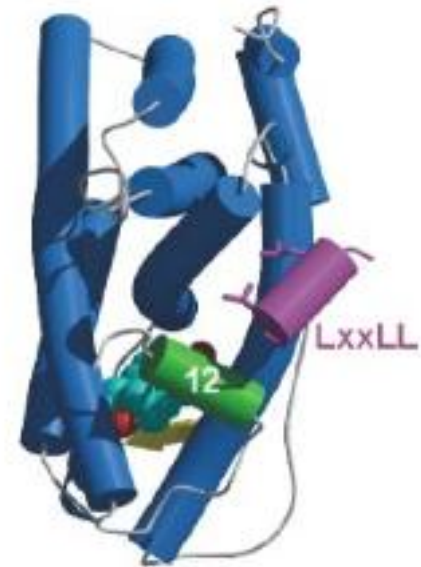
- ER / hsp90
- Liaison du ligand → dissociation des protéines chaperones
- Changement conformationnel LBD
→ repositionnement de l'hélice 12
- Stabilisation du récepteurs
- Dimérisation du récepteur



+ AGONIST

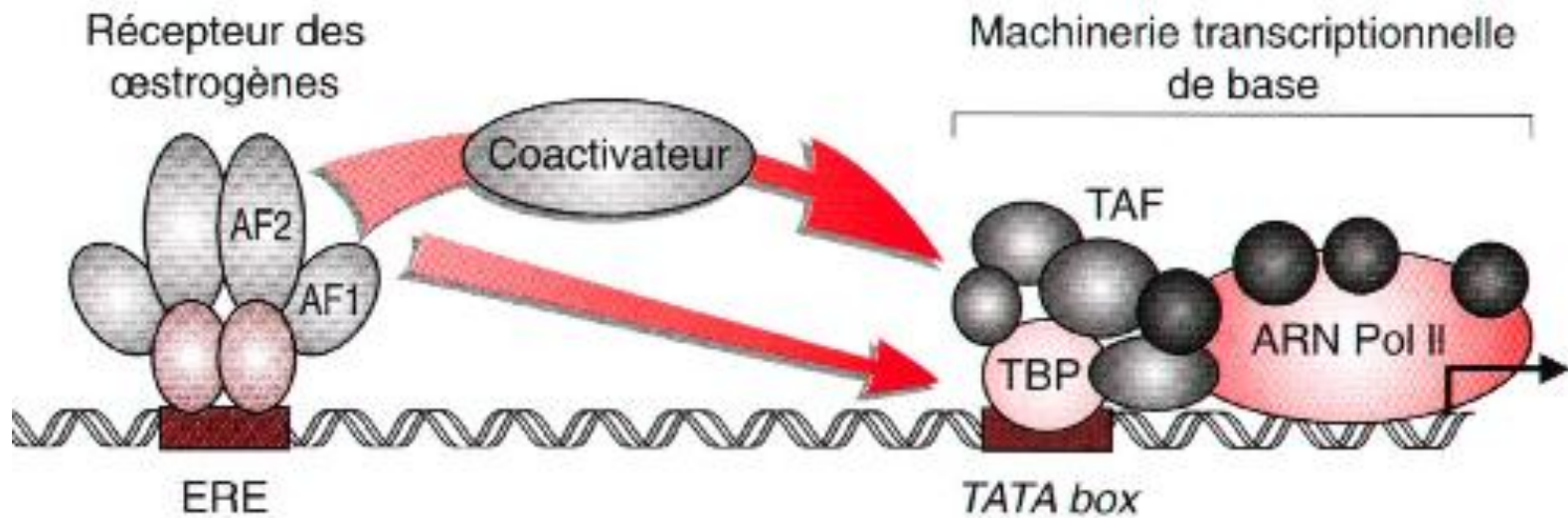
CO-REGULATEURS

- Motif LxxLL
- Co-activateurs
 - AF2 : protéines SRC, ...
 - AF1
- Co-represseurs
 - NCoR
 - SMRT

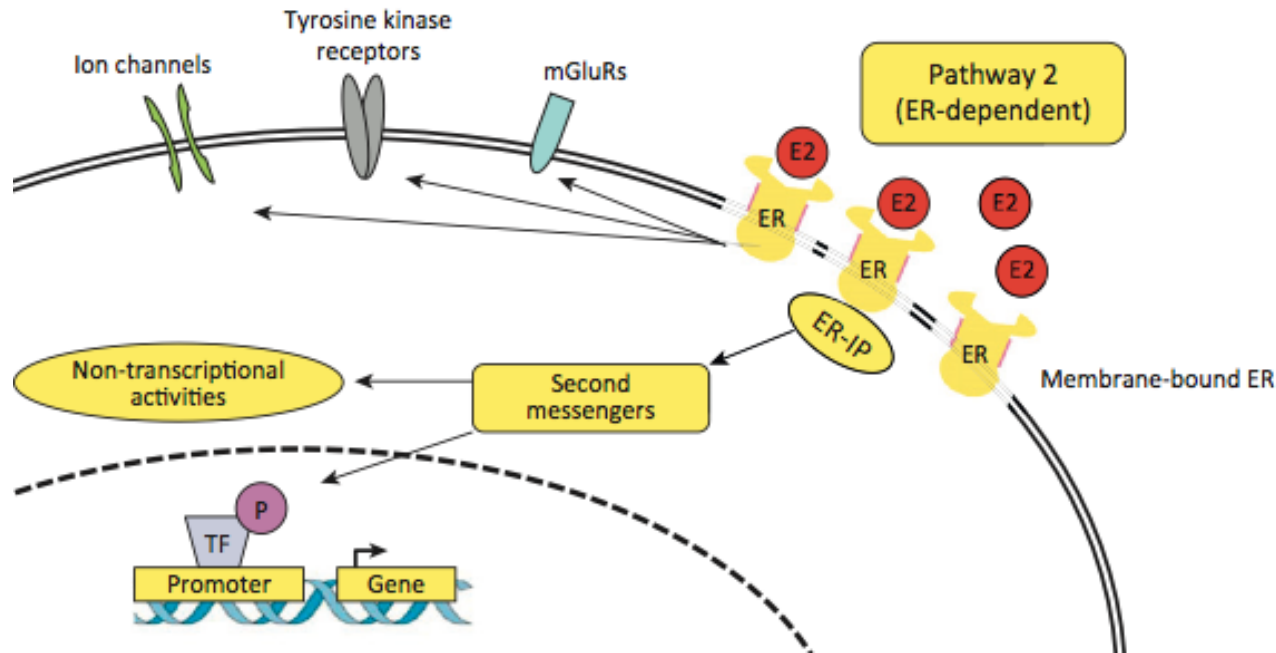


+ AGONIST
+ NR Box

ACTIVATION DE LA TRANSCRIPTION



2/MEMBRANAIRE, LIGAND DEPENDANTE



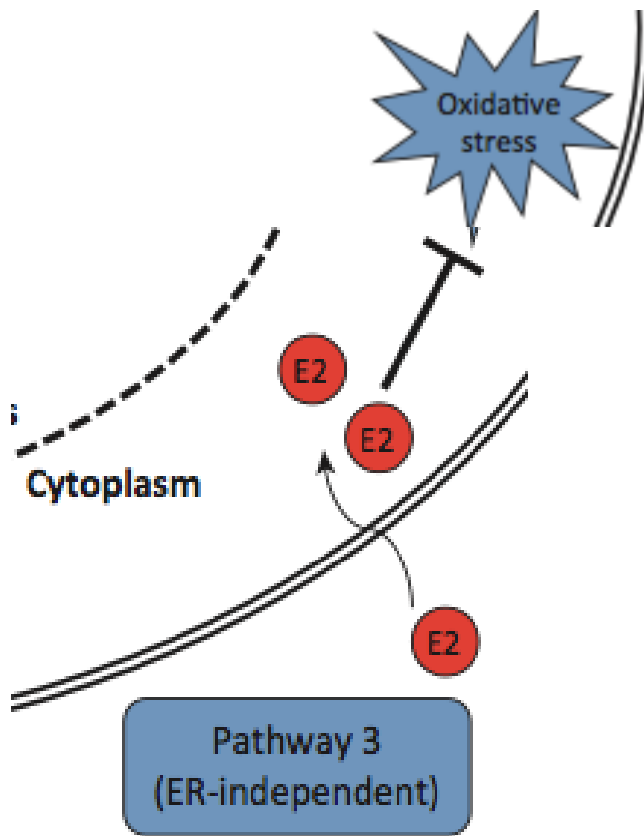
Effets immédiats

Activation d'autres récepteurs

Ou Activation voies de signalisations intracellulaires

ER α , Erb , GPR 30, ER-X

3/RE INDEPENDANTE



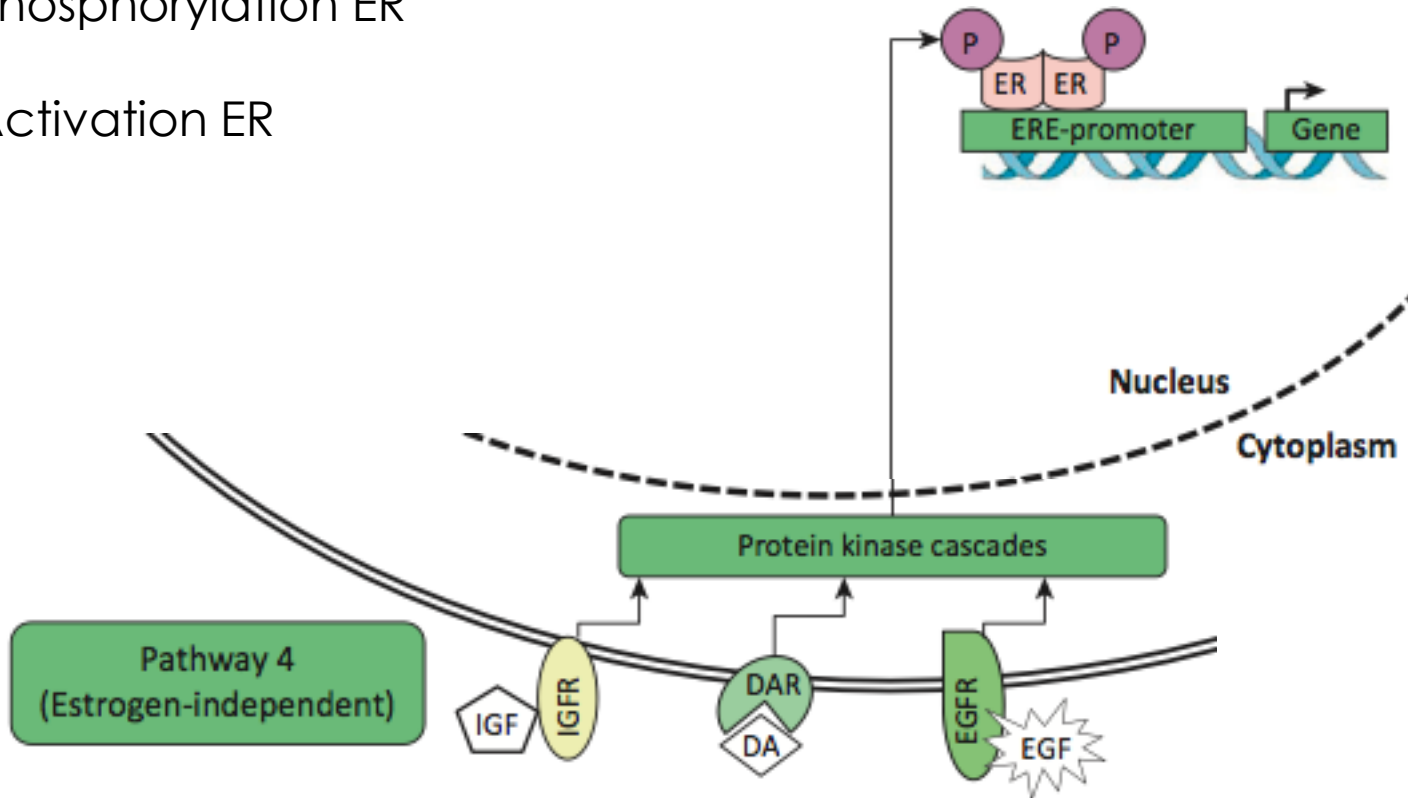
Effet anti-oxydatif des oestrogènes

4/ GENOMIQUE, LIGAND INDEPENDANTE

Activation d'autres récepteurs

Phosphorylation ER

Activation ER



PHYSIOLOGIE

- Morphogénèse : Glande mammaire, uterus, ovaire prostate, poumon, cerveau
- Fonction de reproduction
- Os
- Protection cardio-vasculaire
- SNC

MOLECULES DE SYNTHÈSE

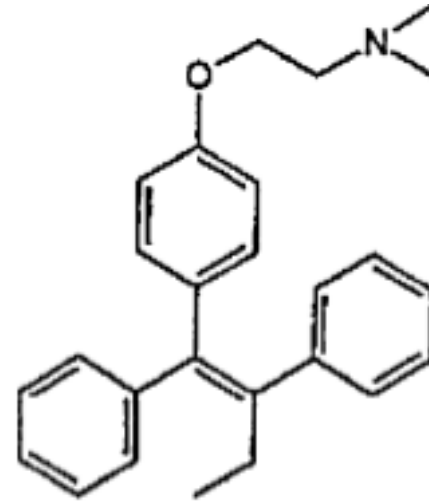
- Oestrogènes stéroïdiens : Ethinylestradiol
- Oestrogènes non stéroïdiens : Distilbène
- SERM : Anti-oestrogènes de synthèse
= Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes

SERMS

- Composés de synthèse non stéroïdiens
- activité antagoniste ou agoniste en fonction des tissus
- Utilisés en thérapeutique
- recherche

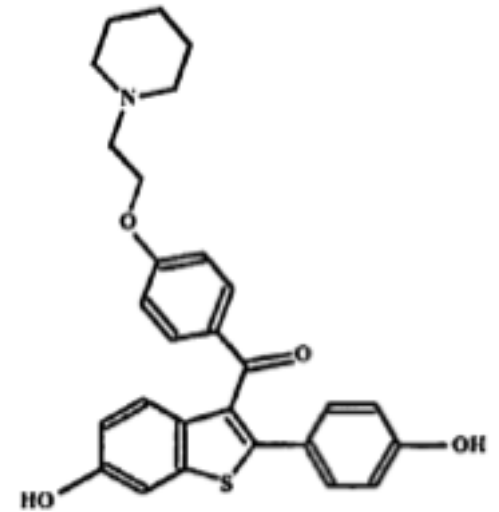
TAMOXIFENE

- 1^e génération : Années 70
- Cancer du sein ER+
- Effets bénéfiques sur l'os
- Mais agoniste au niveau de l'endomètre
→ RR 7.5 cancer endomètre

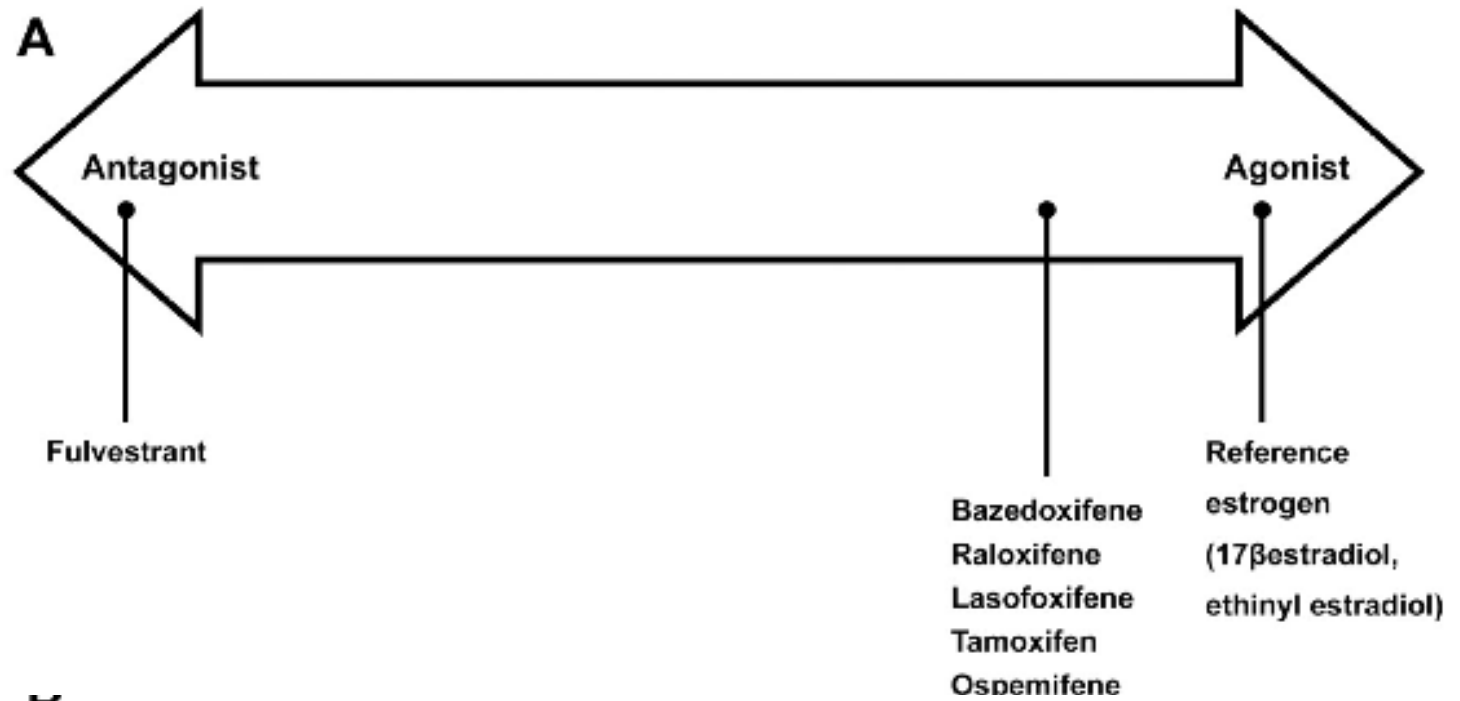


RALOXIFENE

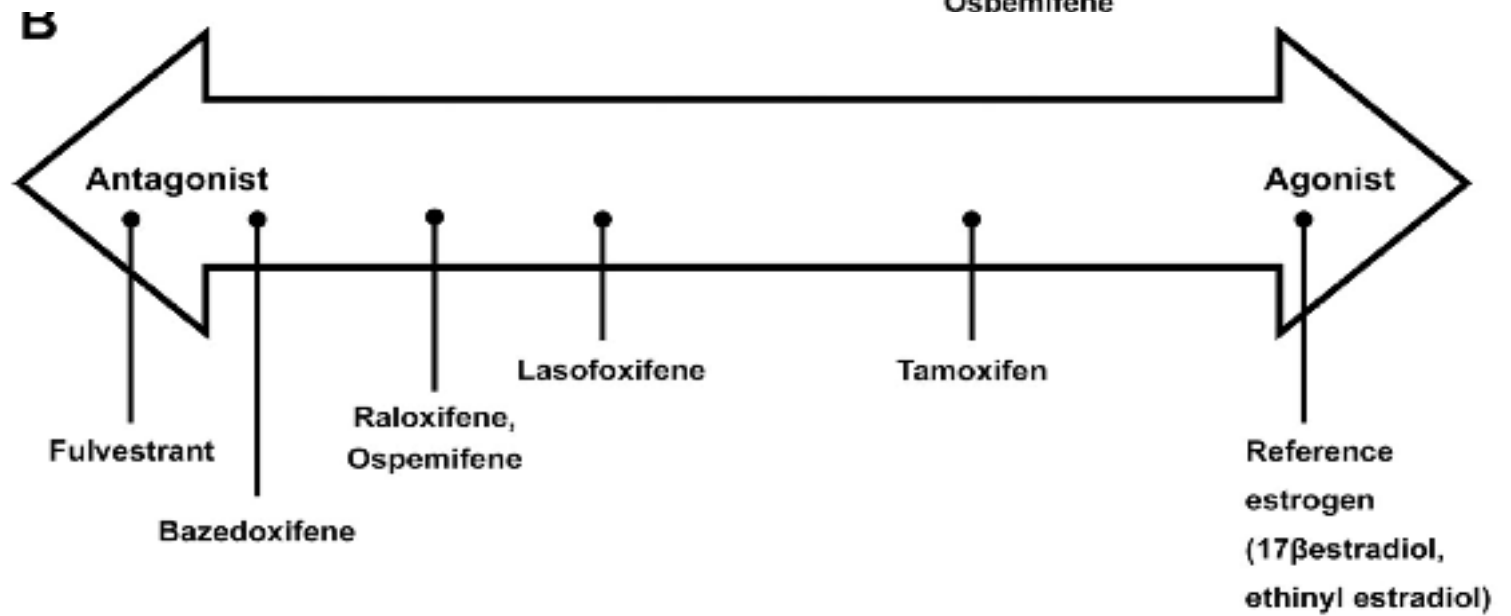
- 2ème génération
- Prévention de l'ostéoporose
- Absence de risque : endomètre



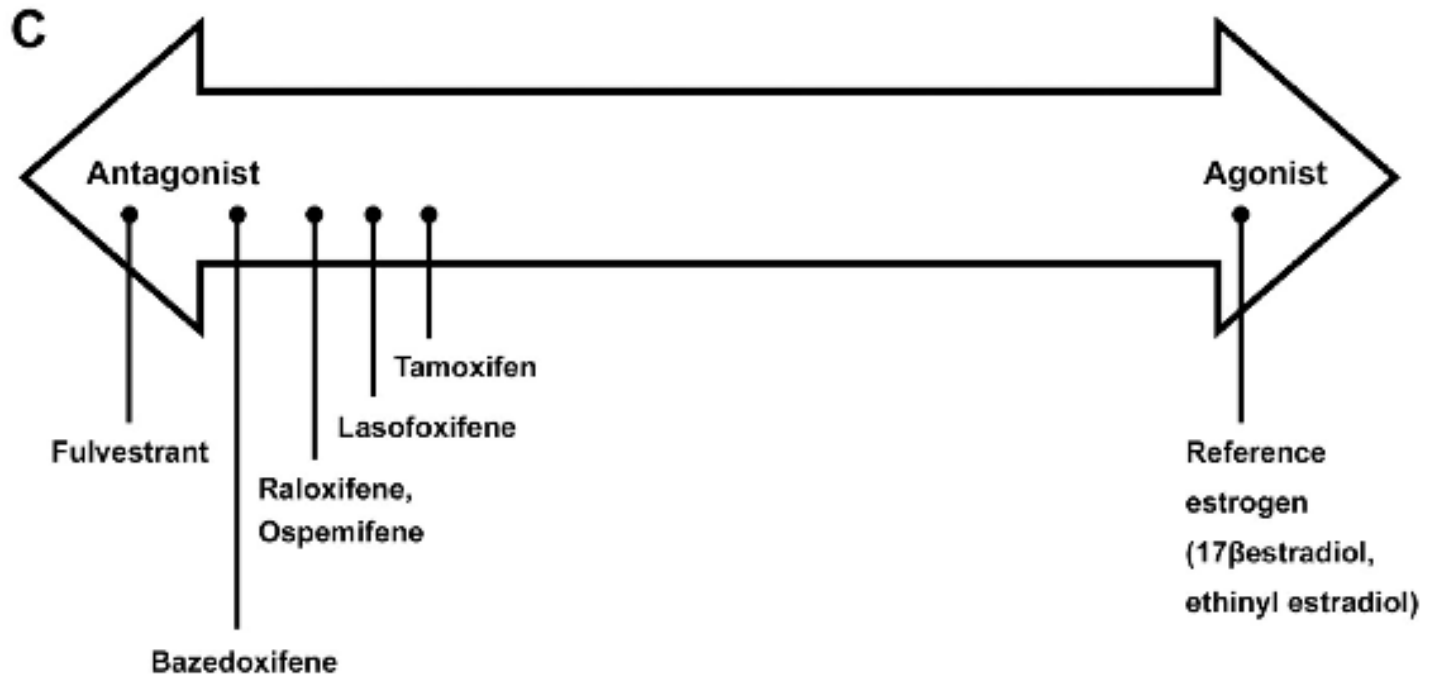
OS



Endomètre



SEIN



CONCLUSION

- Mécanisme complexe
- Plusieurs récepteurs
- Voies de signalisation variées
- Role physiologique majeur
- Voies thérapeutiques intéressantes