



Inserm

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



Le 1<sup>er</sup> juin 2011,

## INFORMATION PRESSE

---

### Le code secret de l'œstradiol

*Des travaux effectués par des chercheurs du Centre de biologie du développement (CBD) et de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) ont mis en évidence l'existence d'un « code » qui permettrait d'expliquer la complexité des effets d'une hormone, l'œstradiol. Des modifications de ce code pourraient être impliquées dans le développement et/ou la progression de tumeurs. Ces travaux sont publiés le 1<sup>er</sup> juin dans le journal Genes & Development.*

#### **Grands rôles pour une petite molécule**

L'œstradiol fait partie des hormones œstrogènes sécrétées par les ovaires. Non seulement impliquée dans le développement sexuel des femmes, cette hormone aurait également un rôle non négligeable dans la cancérogénèse. En effet, l'œstradiol agit comme un facteur de croissance dans les cancers du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs, ce qui explique que la thérapie anti-hormonale est utilisée avec de bons résultats. Comment une simple molécule d'œstrogène peut-elle être responsable de changements physiologiques si importants et si divers? Nombreuses sont les équipes scientifiques qui tentent depuis plusieurs années de répondre à cette question en décryptant les mécanismes d'action de cette molécule.

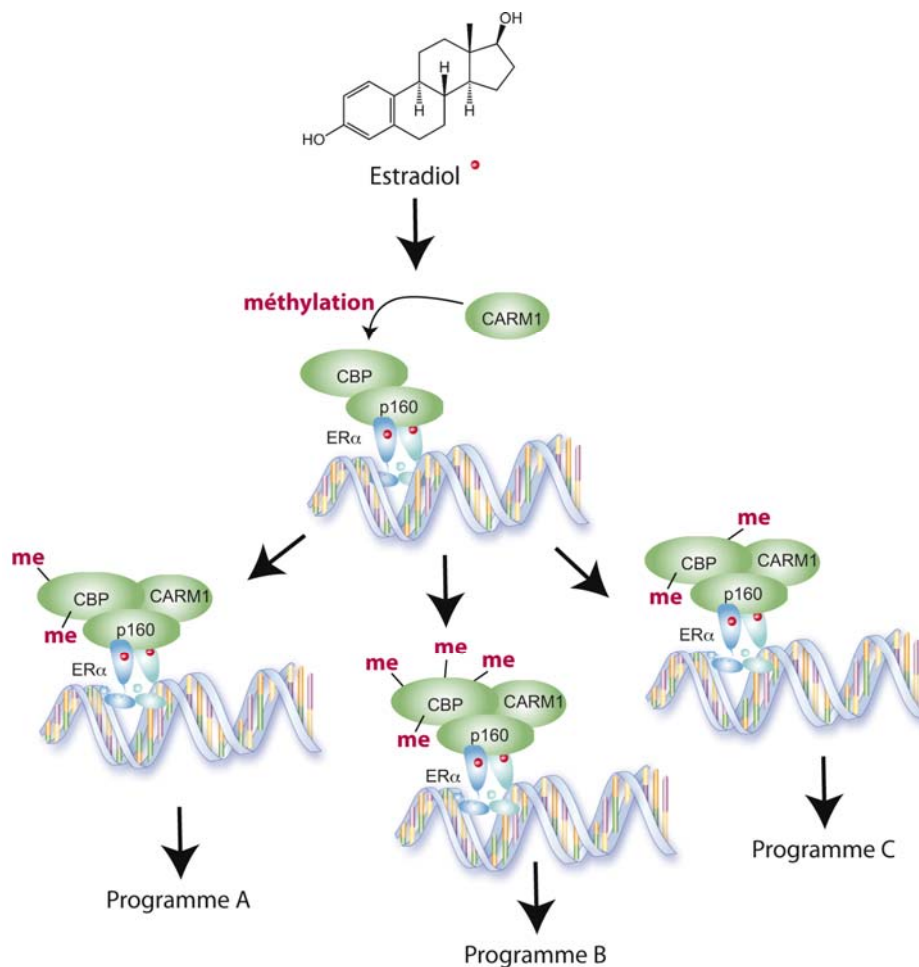
#### **Mécanisme d'action par étapes de l'œstradiol**

L'œstradiol agit sur l'ADN en s'y fixant grâce à un récepteur nucléaire qui possède un domaine de liaison à l'hormone, et un à l'ADN. La liaison de l'hormone à son récepteur induit un changement structural qui permet de recruter des coactivateurs. Ces derniers recrutent à leur tour deux enzymes épigénétiques, CARM1 et CBP, responsables de la sélection des gènes qui seront actifs ou non. Ce fonctionnement était jusque là bien connu ; en revanche, pourquoi et comment des programmes génétiques totalement différents étaient déclenchés restait une énigme. Des travaux conjoints entre les groupes d'Hinrich Gronemeyer (IGBMC) et de Laurence Vandel (CBD) apportent de nouveaux éléments de compréhension sur la mise en place différenciée de l'action de l'œstradiol.

#### **Un nouveau code en question**

Alors que le groupe de Laurence Vandel avait montré que l'enzyme CARM1 activait la transcription en modifiant (par méthylation) l'autre enzyme CBP, les chercheurs ont maintenant montré que différentes combinaisons de formes méthylées sont recrutées au niveau de répertoires de gènes distincts dans les cellules de cancer du sein. Ces résultats suggèrent l'existence d'un « code » qui permettrait d'interpréter la forme méthylée de l'enzyme et d'initier un sous-programme génétiques spécifique. Un tel code de modification post-traductionnel a d'ailleurs déjà été mis en évidence pour les histones (protéines qui structurent l'ADN) : c'est le fameux « code des histones ». Dans le cas de l'œstradiol, des modifications du code de méthylation de CBP pourraient être impliquées dans la tumorigénèse et/ou la progression tumorale.

Ces résultats identifient la régulation croisée entre les deux enzymes épigénétiques CARM1 et CBP comme un pivot de la réponse aux œstrogènes et révèlent pour la première fois comment une petite molécule, en facilitant la communication entre un récepteur et des enzymes de modification épigénétiques, peut réguler des réseaux géniques distincts.



Le récepteur aux œstrogènes (ERα) est fixé sur l'hélice d'ADN. La liaison de l'œstradiol au récepteur induit un changement structural qui permet le recrutement des coactivateurs (p160). Ces coactivateurs recrutent les enzymes épigénétiques CBP et CARM1. CARM1 méthyle CBP sur plusieurs sites. En fonction de la configuration de ces méthylations, différents programmes génétiques sont mis en marche.

Référence :

**Danilo Guillermo Ceschin, Mannu Walia, Sandra Simone Wenk, Carine Duboé, Claudine Gaudon, Yu Xiao, Lucas Fauquier, Martial Sankar, Laurence Vandel\* and Hinrich Gronemeyer\* (\* corr authors).**

*Methylation specifies distinct estrogen-induced binding site repertoires of CBP to chromatin.*

Genes & Development, le 1<sup>er</sup> juin 2011