

les estrogènes d'agir) sur le sein et l'utérus, bloquant les effets délétères de ces hormones. Malheureusement, les SERM rendent les bouffées de chaleur encore plus désagréables, de sorte qu'ils ne sont pas utilisés en première intention. Notons que l'exercice physique, un régime alimentaire adapté et un apport régulier de calcium suffisent souvent à préserver le cœur et

les os sans traitement complémentaire. Selon certains médecins, les femmes respectant ces conseils ont même moins de risques d'avoir un cancer du sein ou de l'endomètre.

Bien que les SERM soient soudain en vedette en raison de leur potentiel préventif, le tamoxifène, découvert il y a une quarantaine d'années, est longtemps resté dans l'ombre.

Le premier antiestrogène

Personne n'avait observé qu'il agit comme les estrogènes dans certains tissus et qu'il agit comme un antiestrogène dans d'autres organes. De surcroît, le tamoxifène, dont on ne connaissait initialement que les propriétés antiestrogéniques, avait été conçu pour être un contraceptif. Or,

Comment fonctionnent les SERM

Dans certaines cellules, les SERM, tels le tamoxifène ou le raloxifène, agissent comme des antiestrogènes ; dans d'autres cellules, ils agissent comme des estrogènes. Les biologistes ont proposé plusieurs hypothèses, qui reposent sur le fonctionnement des estrogènes (séquence a), pour expliquer ce paradoxe apparent.

L'hormone n'agit que sur les cellules qui produisent des protéines nucléaires nommées récepteurs des estrogènes. Quand ces protéines rencontrent un estrogène (1), elles s'y fixent, changent de forme, et la paire se fixe sur un site d'ancrage, nommé élément de réponse aux estrogènes, présent sur certains gènes. Cette fixation déclenche à son tour la formation d'un complexe de transcription (2), un assemblage de «coactivateurs» et de protéines qui s'insèrent autour des récepteurs comme les pièces d'un puzzle. Le complexe active les gènes sur lesquels il est ancré. Une enzyme, l'ARN polymérase, transcrit les gènes activés en ARN messager, lequel sert à la construction des protéines codées par ces gènes. Ces protéines déclenchent alors la division cellulaire ou d'autres modifications (3).

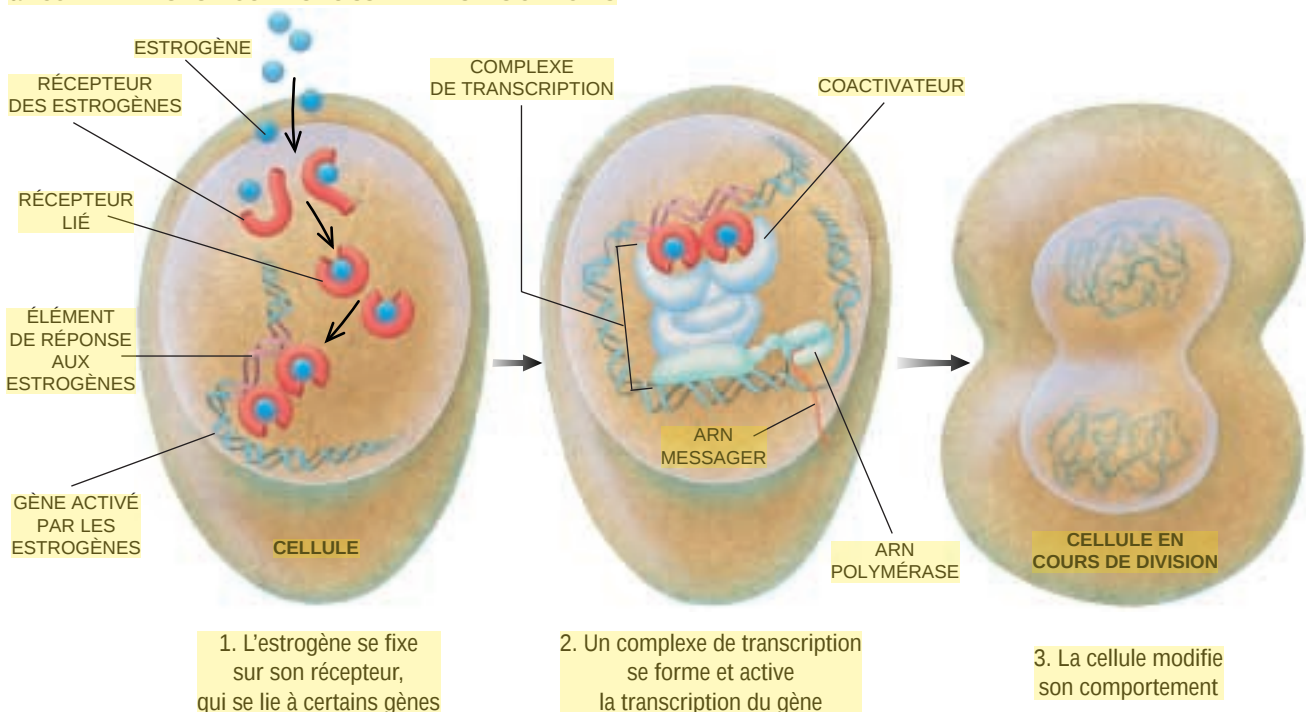
Quand un SERM bloque un estrogène, il prend la place de l'estrogène sur son récepteur (b). Il empêche l'estrogène de se fixer et le récepteur d'interagir avec les coactivateurs qui, normalement, forment avec le récepteur un complexe de transcription. En effet, lorsqu'un estrogène se fixe à son récepteur, la douzième hélice se

replie, comme une barre de sécurité se rabat sur les personnes qui prennent place dans une nacelle de grande roue. Cette rotation place certains des acides aminés qui constituent le récepteur dans une position telle qu'ils peuvent interagir avec des coactivateurs. Au contraire, quand c'est le raloxifène qui se fixe sur le récepteur, l'hélice ne se rabat pas dans une position qui autorise cette interaction. Le tamoxifène et le raloxifène perturbent le repliement en se liant à un acide aminé particulier (celui de la position 351) de la chaîne qui forme le récepteur.

Ce mécanisme explique quelques cas de résistance acquise au tamoxifène : certaines personnes sont d'abord traitées avec succès, puis le tamoxifène cesse d'agir. Dans ces cas-là, le récepteur finit par être modifié et l'acide aminé de la position 351 est remplacé par un autre. Lorsque le tamoxifène se fixe au récepteur muté, la rotation de la douzième hélice a lieu normalement. Le récepteur se comporte comme s'il était lié à un estrogène et non pas au tamoxifène : la tumeur se développe, car les estrogènes favorisent la multiplication des cellules tumorales.

Comment les SERM peuvent-ils agir comme des estrogènes dans d'autres cellules ? Ces substances agissent vraisemblablement sur le récepteur de la même façon dans toutes les cellules, de sorte qu'il faut chercher la réponse non pas dans le récepteur, mais dans les cellules elles-mêmes.

a COMMENT LES ESTROGÈNES AGISSENT DANS LES CELLULES



ce n'en est pas un. Ce fut une première désillusion qui, ironie du sort, révéla d'autres applications potentielles du tamoxifène et de ses dérivés.

L'histoire commença au début des années 1960, quand Dora Richardson, Michael Harper et Arthur Walpole, de la Société ICI, découvrirent que le tamoxifène empêchait les estrogènes de faire augmenter le volume de l'uté-

rus chez le rat : c'est un antiestrogène. L'ère de la contraception moderne venait de commencer, et l'équipe anglaise qui avait découvert la substance pensa qu'en inhibant les estrogènes dans l'utérus, le tamoxifène bloquerait les grossesses et servirait de pilule du lendemain. Toutefois, les expériences montrèrent qu'au lieu de bloquer les grossesses la substance aug-

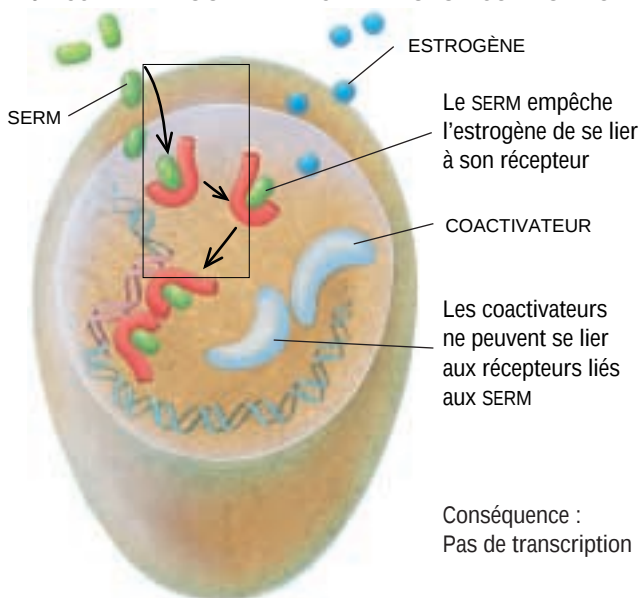
mentait les chances de maternité des femmes peu fertiles. Heureusement pour les femmes victimes d'un cancer du sein, A. Walpole supposa que ce faux contraceptif était un traitement potentiel du cancer du sein. Chargé des recherches en contraception, il ne put poursuivre l'étude de ce composé, mais encouragea d'autres biologistes à reprendre le flambeau. Ce que je fis.

Selon une des hypothèses (*c, en haut*), les cellules qui ne réagissent pas aux SERM de type estrogènes ne fabriquent sans doute pas de coactivateurs capables d'interagir avec les récepteurs liant les SERM ; au contraire, les cellules qui réagissent aux SERM produisent des coactivateurs qui déclenchent la synthèse d'un complexe de transcription fonctionnel, même quand la structure du récepteur est anormale.

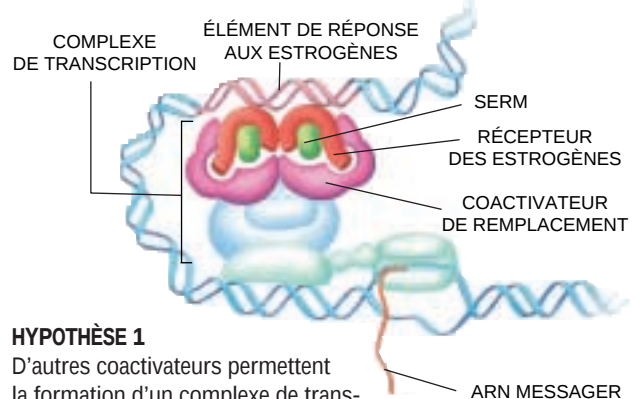
Selon une autre hypothèse, les récepteurs liés au SERM ne peuvent se fixer sur les éléments de réponse aux estrogènes des gènes. Toutefois, certains gènes offrent d'autres sites d'ancrage (*c, au milieu*). Quand les récepteurs liés à un SERM s'ancrent sur ces sites, les complexes de transcription se forment, et la production de protéines a lieu, comme si la synthèse était commandée par un estrogène.

Enfin, on a récemment découvert que le récepteur des estrogènes existe sous deux formes – au moins. On connaissait le récepteur alpha et l'on vient de découvrir le récepteur bêta. Dans les cellules qui fabriquent uniquement le récepteur alpha, les SERM empêchent les récepteurs des estrogènes de stimuler la transcription. Au contraire, dans les cellules qui fabriquent le récepteur bêta (*c, en bas*), la fixation des SERM active les récepteurs, lesquels déclenchent alors la transcription. Dans ce cas, les récepteurs formeraient un complexe de transcription en se liant non pas directement sur les gènes, mais sur des protéines nommées Fos et Jun qui, elles, se fixent sur l'ADN.

b COMMENT LES SERM EMPÊCHENT LES ESTROGÈNES D'AGIR

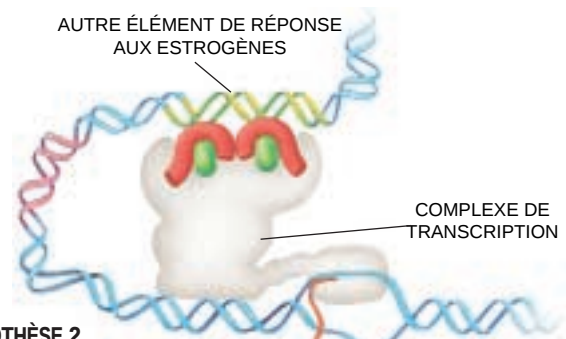


c COMMENT LES SERM IMITENT LES ESTROGÈNES



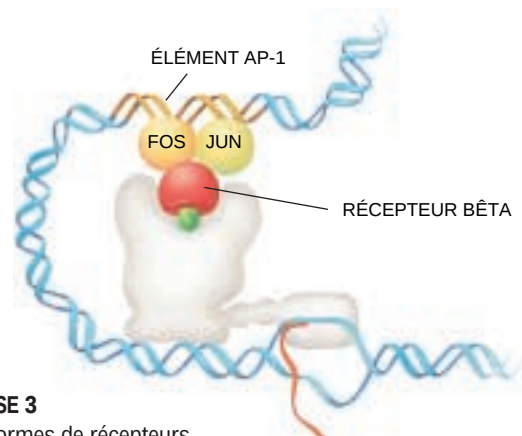
HYPOTHÈSE 1

D'autres coactivateurs permettent la formation d'un complexe de transcription ; la transcription commence.



HYPOTHÈSE 2

D'autres éléments de réponse aux estrogènes permettent aux récepteurs liés aux SERM de déclencher la transcription.



HYPOTHÈSE 3

D'autres formes de récepteurs, les récepteurs bêta, déclenchent la transcription quand la forme alpha standard manque.