

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-

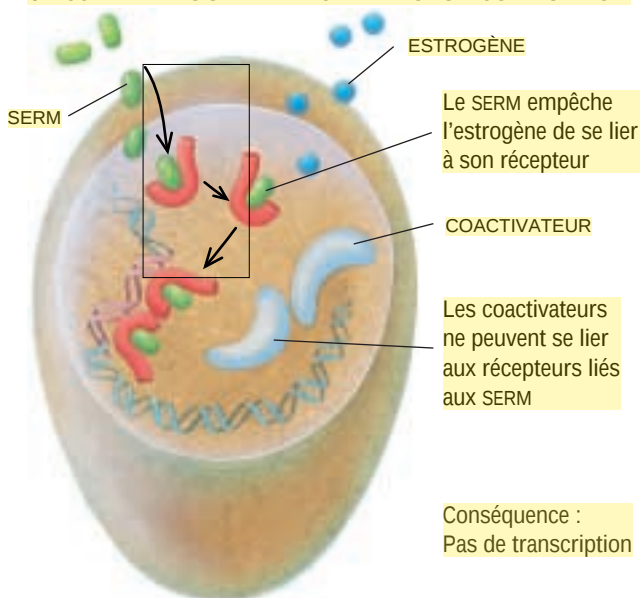
mentait les chances de maternité des femmes peu fertiles. Heureusement pour les femmes victimes d'un cancer du sein, A. Walpole supposa que ce faux contraceptif était un traitement potentiel du cancer du sein. Chargé des recherches en contraception, il ne put poursuivre l'étude de ce composé, mais encouragea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

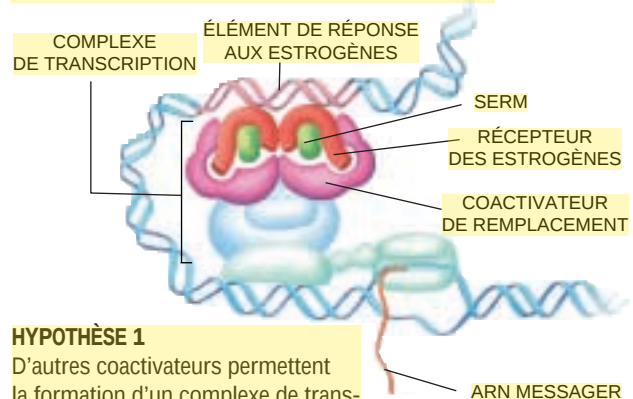
Selon une autre hypothèse, les récepteurs liés au SERM ne peuvent se fixer sur les éléments de réponse aux estrogènes des gènes. Toutefois, certains gènes offrent d'autres sites d'ancrage (*c, au milieu*). Quand les récepteurs liés à un SERM s'ancrent sur ces sites, les complexes de transcription se 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

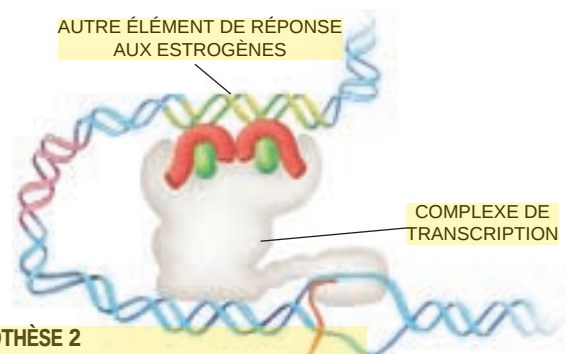


c COMMENT LES SERM IMITENT LES ESTROGÈNES



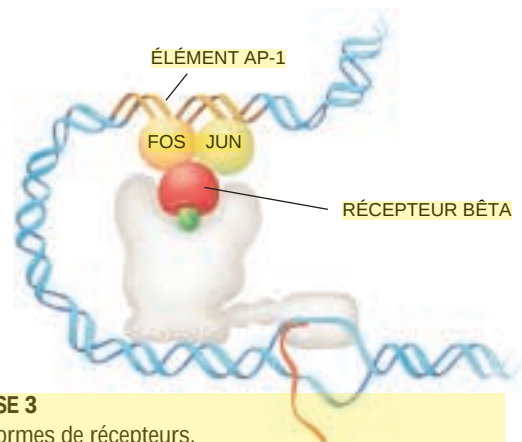
HYPOTHÈSE 1

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.