

ISCHEMIE ARTERIELLE : EFFET D'UN NOUVEAU DERIVE ESTROGENIQUE

Lieu de la recherche : INSERM U1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Chu Rangueil, Toulouse

Les effets protecteurs et cicatrisants des œstrogènes dans le traitement des lésions vasculaires et artérielles sont connus, et particulièrement sur la réponse à l'ischémie (baisse de l'oxygénation). Le docteur Florent Charot (Toulouse) cherche à isoler la partie bénéfique de ces hormones pour pouvoir les utiliser sans les effets secondaires liés à leur composante féminisante.

Etude des effets non génomiques du récepteur aux oestrogènes ER α et d'un SERM potentiel (Estétrol) sur la réponse à l'ischémie

L'ischémie, consécutive à une obstruction des artères dans les tissus périphériques, cœur et cerveau, le plus souvent consécutive à des lésions athéromateuses, est responsable de la moitié des décès dans les pays européens. Même si les récents progrès dans les traitements médicaux et dans les dispositifs chirurgicaux ont permis d'augmenter la survie et la qualité de vie, le résultat est obtenu de manière inconsistente, surtout chez les personnes âgées ou diabétiques. Il reste donc encore des progrès à faire pour améliorer les traitements alternatifs. Dans le cadre de ce travail, nous nous proposons d'étudier l'effet d'une approche prometteuse pour combattre l'ischémie et augmenter la revascularisation du tissu, à savoir l'activation du récepteur aux oestrogènes.

En effet, l'oestradiol (E2) et les récepteurs des oestrogènes (ER) jouent un rôle crucial dans le développement des caractères sexuels et pour la reproduction, mais exercent aussi des effets pléiotropiques dans le métabolisme des tissus osseux, hépatiques, cutanés et adipeux mais aussi cardio-vasculaire. L'E2 est aussi protecteur dans les modèles expérimentaux d'ischémie cérébrale et du myocarde.

La caractérisation des mécanismes des effets bénéfiques des oestrogènes *in vivo* présente donc un intérêt évident. Il est donc important de mieux caractériser ces mécanismes en particulier *in vivo*, surtout depuis la reconnaissance des limites de l'étude WHI (Women Health Initiative). En effet, cet essai n'a pas démontré un effet bénéfique dans les maladies cardio-vasculaires (CD), mais il est maintenant admis que ce fut la conséquence d'un mauvais «timing», car il a inclus des femmes trop âgées (en moyenne 11 ans après la ménopause). Par contre, le traitement au long cours par l'E2 induit certains effets systémiques délétères (augmentation du risque du cancer du sein, de la maladie thromboembolique,...) témoignant de l'intérêt de trouver de nouvelles molécules conservant certains effets bénéfiques des E2 mais pas les effets délétères.

2. Objectifs :

Dans le cadre de la recherche de traitements oestrogéniques ayant un profil bénéfice/risque optimisé, et susceptible d'améliorer la réponse à l'ischémie (prévention nécrose et vascularisation), l'objectif de ce travail est donc double :

1) Poursuivre l'étude des mécanismes moléculaires de l'E2 sur l'ischémie de la peau, en déterminant le rôle des effets MISS initiés à la membrane afin de définir, au niveau moléculaire, les stratégies de modulation de ER α . Nous utiliserons non seulement un outil pharmacologique mais aussi une souris transgénique mutée sur le site de palmitoylation du ER α .

2) Tester l'estétrol (E4), dans la réponse à l'ischémie.

Conclusions :

Ce travail cherche à mieux comprendre les effets des voies non génomiques du récepteur ER α dans la réponse à l'ischémie et s'inscrit dans le cadre d'un travail plus large qui analyse le rôle respectif des différentes voies d'activation du récepteur ER α dans ces différents effets physio-pathologiques. Ils ouvrent ainsi la voie à la conception et au développement de nouvelles molécules capables de découpler les effets bénéfiques vasculaires, et éventuellement métaboliques et cutanés d'une part, des effets néfastes sur la croissance tumorale d'autre part. A terme, ce travail peut ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour traiter les artéropathies des membres inférieurs.