

## **ER $\beta$ , une isoforme du récepteur de l'œstradiol en quête de fonction**

Les œstrogènes, et avant tout l'œstradiol, jouent un rôle-clé au cours de la vie postnatale, dans le développement des organes liés à la reproduction (l'utérus, les glandes mammaires, les testicules, la prostate), ainsi que dans le maintien de l'équilibre de l'os; en outre, ces hormones exercent un effet protecteur sur le système cardiovasculaire, et semblent jouer un rôle important au cours de la vie embryonnaire. Cependant, l'inactivation du gène codant pour le récepteur de l'œstradiol (ER) a conduit à un phénotype moins sévère que celui attendu [1, 2]. En effet, les souris homozygotes déficientes en récepteur des œstrogènes présentent peu d'anomalies phénotypiques majeures à l'état adulte; les femelles sont stériles avec un utérus hypotrophique, et les mâles présentent une fertilité diminuée [1]. Des analyses ont montré qu'il existait une activité résiduelle de liaison de l'œstradiol dans l'utérus des souris *ER<sup>-/-</sup>*, activité qui n'est visiblement pas suffisante pour permettre une réponse à l'œstradiol dans cet organe [1, 2].

Récemment, le groupe de Gustafsson (Huddinge, Suède) qui cherchait à caractériser des récepteurs nucléaires impliqués dans le développement de la prostate chez le rat, a isolé un nouveau récepteur de l'œstradiol présentant une forte similitude avec le récepteur déjà connu [3]; ce dernier a été renommé ER $\alpha$ , et la nouvelle isoforme ER $\beta$ . Celle-ci a aussi été récemment caractérisée chez l'homme et chez la souris [4-6]; elle présente une forte similitude avec ER $\alpha$  dans la région de liaison à l'ADN (95 %) et dans la région de liaison du ligand (55 %) et pourrait donc expliquer l'activité de liaison

résiduelle de l'œstradiol observée dans l'utérus des souris *RE<sup>-/-</sup>* et peut être aussi leur phénotype peu sévère. Pour le moment, rien n'est connu du rôle biologique spécifique des deux récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$ . Le profil d'expression de ces deux isoformes est différent; en particulier, deux tissus expriment très fortement ER $\beta$ , la prostate et l'ovaire, ce qui suggère que, dans ces tissus, les mécanismes moléculaires contrôlant la transcription de gènes par l'œstradiol pourraient être distincts de ceux relayés par ER $\alpha$  [3, 5-7]. Cependant, l'affinité de ces deux isoformes pour les différents ligands, qu'ils soient agonistes ou antagonistes est très voisine et, en système de transfection cellulaire, ces deux isoformes sont capables de transactiver de façon semblable un gène rapporteur sous contrôle d'un élément de réponse à l'œstradiol classique (constitué par un palindrome parfait du motif AGGTCA, appelé: ERE) [5, 6]. ER $\beta$  se lie sous forme d'homodimères à un ERE, mais il peut aussi former avec ER $\alpha$  des hétérodimères dont le rôle physiologique n'est, pour le moment, pas connu [7].

La fonction spécifique de ER $\beta$  sera peut-être élucidée grâce à l'inactivation de son gène. En attendant, les travaux récents publiés dans *Science* par le groupe T. S. Scalan et P. Kushner de San Francisco (CA, USA) apportent des renseignements intéressants sur une éventuelle différence dans la fonction de ces deux récepteurs [8].

Le groupe de P. Kushner avait précédemment montré que le récepteur des œstrogènes était capable d'activer la transcription de gènes cibles par un autre moyen que sa fixation à

des sites ERE classiques (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1426*); en effet, le complexe hormone-récepteur est aussi capable de stimuler la transcription de gènes cibles contrôlés par des sites AP-1 [9]. Ils avaient proposé en outre que cet effet pouvait expliquer l'effet mixte agoniste-antagoniste du tamoxifène. Le tamoxifène est un anti-œstrogène qui possède une action antagoniste dans certains tissus comme les glandes mammaires, et une action agoniste dans d'autres tissus comme l'utérus et l'os. Or, ce groupe avait montré que le tamoxifène exerçait la même action agoniste que l'œstradiol sur des gènes cibles contrôlés par un site AP-1 dans certaines cellules, par exemple utérines, et non dans des cellules mammaires, respectant ainsi l'agonisme décrit *in vivo* pour le tamoxifène [9]. Paech *et al.* (Huddinge, Suède) ont donc étudié la réponse de l'isoforme ER $\beta$  (comparée à celle de ER $\alpha$ ) à l'œstradiol et à différents anti-œstrogènes sur des gènes cibles placés, soit sous le contrôle d'un site ERE classique, soit sous celui d'un site AP-1. Ils ont bien confirmé que ER $\beta$  lié, soit à l'œstradiol, soit à différents ligands agonistes ou antagonistes, exerçait bien le même rôle que ER $\alpha$  sur des gènes cibles placés sous le contrôle de sites ERE classiques. En revanche, sur un gène mis sous contrôle d'un site AP-1, la réponse était différente, voire même antagoniste: lié à l'œstradiol, ER $\alpha$  était un activateur et ER $\beta$  un inhibiteur transcriptionnel des gènes cibles contrôlés par le site AP-1. En revanche, les anti-œstrogènes, par exemple le tamoxifène, exercent le même effet: stimulateur sur ces gènes cibles liés, soit à ER $\alpha$ , soit à ER $\beta$  [8]. Qualitativement,

un résultat identique fut observé dans des cellules de différentes origines présentant une réponse distincte au tamoxifène (cellules HeLa, utérines et mammaires) [8], suggérant ainsi que ces résultats ne pourraient expliquer les effets différentiels spécifiques de tissu de certains anti-œstrogènes.

Ces expériences ont été réalisées par une approche de transfection cellulaire par des vecteurs plasmidiques d'expression de différentes isoformes d'ER, donc dans des conditions très éloignées de la physiologie; à ce titre, on peut probablement émettre des doutes sur la valeur biologique de tels résultats. Il n'en reste pas moins qu'ils démontrent que les deux isoformes d'ER, ER $\alpha$  et ER $\beta$ , peuvent exercer des actions opposées sur de mêmes gènes cibles, et ajoutent encore un degré de complexité dans l'analyse de la pharmacologie déjà très complexe des composés œstrogéniques à action, soit agoniste, soit antagoniste. Ils suggèrent, de plus, que la caractérisation des gènes

cibles de l'œstradiol ayant comme élément de réponse un site AP-1, est un enjeu important qui devrait permettre de comprendre certains effets complexes des molécules œstrogéniques et anti-œstrogéniques dont le rôle varie suivant le contexte cellulaire et/ou suivant le gène cible; elle pourrait donc apporter de précieuses informations pour l'élaboration de composés œstrogéniques synthétiques permettant de soigner tout en n'ayant aucun effet néfaste par ailleurs, comme par exemple, lutter contre l'ostéoporose sans risque augmenté de cancer mammaire ou utérin.

#### C.P.

1. Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, Couse JF, Korach KS, Smithies O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11162-8.

2. Couse JF, Curtis SW, Washburn TF, Lindzey J, Golding TS, Lubahn DB, Smithies O, Korach KS.

Analysis of transcription and estrogen insensitivity in the female mouse after targeted disruption of the estrogen receptor gene. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 14441-54.

3. Kuiper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.

4. Mosselman J, Polman R, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49.

5. Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, Giguere V. Cloning, chromosomal localisation, and functional analysis of the murine estrogen receptor  $\beta$ . *Mol Endocrinol* 1997; 11: 353-65.

6. Pettersson K, Grandien K, Kuiper GGJM, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor  $\beta$  forms estrogen response element-binding heterodimers with receptor  $\alpha$ . *Mol Endocrinol* 1997; 1486-96.

7. Kuiper GGJM, Carlsson BO, Grandien KAJ, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Endocrinology* 1997; 138: 863-9.

8. Webb P, Lopez GN, Uht RM, Kushner PJ. Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway: potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 443-56.

9. Paech K, Webb P, Kuiper GGJM, Nilsson S, Gustafsson JA, Kushner PJ, Scalani TS. Differential ligand activation of estrogen receptors ER $\alpha$  and ER $\beta$  at AP-1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-10.

## EMBO WORKSHOP

25-28 mars 1998

St. Catherine's College, University of Oxford, Royaume-Uni

Protein Folding and Misfolding inside and outside the Cell

Organisateurs: John Ellis, Chris Dobson, Chris Leaver

### Principaux thèmes

- The principles of protein folding, from both theoretical and experimental viewpoints.
- The roles of molecular chaperones, with emphasis on protein folding *in vivo*.
- Protein misfolding and aggregation, with emphasis on the molecular origins of human diseases associated with protein folding.

### Renseignements complémentaires

<http://www.ocms.ox.ac.uk/ocms/EMBOworkshop.html>

**Secrétariat:** Lindsay Battle, Oxford Centre for Molecular Sciences, New Chemistry Laboratory, South Parks Road, Oxford, UK, OX1 30T. Telephone: +44 1865 275698. Fax: +44 1865 275905

Email: [Lindsay.Battle@ocms.ox.ac.uk](mailto:Lindsay.Battle@ocms.ox.ac.uk)

**Date limite d'inscription:** 16 janvier 1998