

TITRE

Caractérisation des voies de signalisation impliquées dans les effets estrogéniques/anti-estrogéniques des hydrocarbures aromatiques

RESUME

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques ou halogénés (dioxine) sont des contaminants de l'environnement répandus exerçant des effets de perturbateurs endocriniens vis-à-vis des estrogènes. Les mécanismes impliqués sont cependant complexes et font appel notamment à des interactions entre le récepteur aux hydrocarbures aromatiques (RAH) activé par ces contaminants et le récepteur aux estrogènes α (RE α), conduisant à des actions estrogéniques ou anti-estrogéniques. Notre projet de recherches vise à caractériser les voies de signalisation (kinases, flux calciques) impliquées dans ces interactions hydrocarbures-estrogènes. Pour cela, nous déterminerons d'abord quelles sont les kinases jouant un rôle majeur dans l'activation du RAH par les hydrocarbures en utilisant une stratégie d'extinction d'expression de kinases par interférence d'ARN, puis nous analyserons l'implication des kinases d'intérêt dans les interactions RAH-RE α au niveau des promoteurs de gènes estrogéno-dépendants, dans les effets modulateurs potentiels des hydrocarbures vis-à-vis des actions non-génomiques des estrogènes et dans la dégradation du RE α faisant intervenir l'activité ubiquitine ligase du RAH. Au total, nos travaux devraient conduire à une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans les effets estrogéniques/anti-estrogéniques des hydrocarbures.

MOTS CLES

Estrogènes, anti-estrogènes, hydrocarbures aromatiques polycycliques, dioxine, voies de signalisation, kinases, calcium, effets non-génomiques, cellules MCF-7