

### EFFET DE LA SIGNALISATION VIA LE RÉCEPTEUR ALPHA AUX ŒSTROGÈNES SUR LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE

ANR "Physiopathologie des Maladies Humaines" 2006,  
 Equipe 1, coordinateur JC Guéry, Inserm U1043, CPTP, Toulouse; Equipe 2, P Gourdy, Inserm U1048 I2MR, Toulouse; Equipe 3, P Chambon, A Krust, IGBMC, Strasbourg

#### Contexte et objectifs

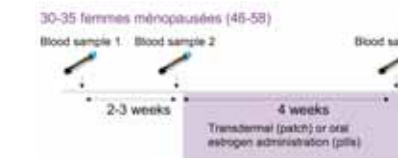
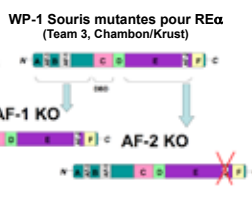
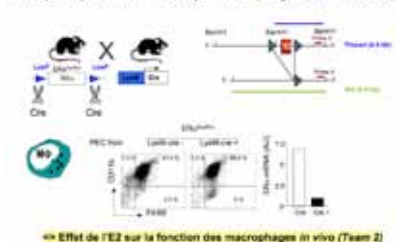
Ils existent des différences liées au sexe dans la réponse immunitaire innée et adaptative qui pourraient expliquer les différences de susceptibilité entre hommes et femmes dans les maladies autoimmunes, infectieuses et cardiovasculaires. Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont exprimés par de nombreuses cellules du système immunitaire, ainsi que les progéniteurs hématopoïétiques, suggérant que cette hormone pourrait intervenir à différent niveau pour réguler le développement et/ou la fonction des cellules de l'immunité innée ou adaptative.

Le but de ce projet a été d'étudier les effets des œstrogènes sur la réponse immunitaire innée dans des modèles expérimentaux in vitro et in vivo, ainsi que dans une étude clinique pilote chez des femmes ménopausées. Nous nous sommes plus particulièrement intéressé à analyser les effets des œstrogènes sur la différenciation et les fonctions effectrices des monocytes/macrophages et des différentes populations de cellules dendritiques.

#### Approche scientifique et technique

=> modèles de souris mutantes pour les REs, de souris invalidées pour les domaines de transactivations AF-1, ou AF-2, ainsi que des souris invalidées de manière conditionnelle pour RE $\alpha$  (système Cre/lox) dans différents compartiments cellulaires (endothelium/compartiment hématopoïétique, monocytes macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T)

Souris invalidées pour RE $\alpha$  de manière tissu-spécifique dans les monocytes/macrophages (Team 1,2 & 3)

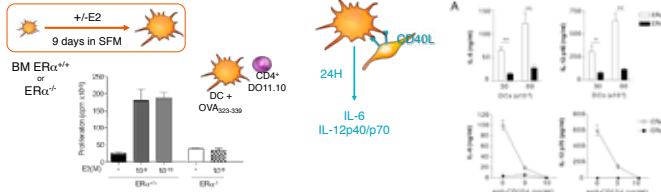


Protocole de recherche clinique:  
 But: Evaluation du traitement à l'E2 sur la fonction des cellules dendritiques et des monocytes circulants (cytométrie en flux, production de cytokines en réponse à des ligands de TLR-9 et TLR-7)  
 Travaux réalisés dans le cadre d'un PHRC associant le Centre de Ménopause (CHU de Toulouse, Dr F Trémollières) et équipes 1 et 2.

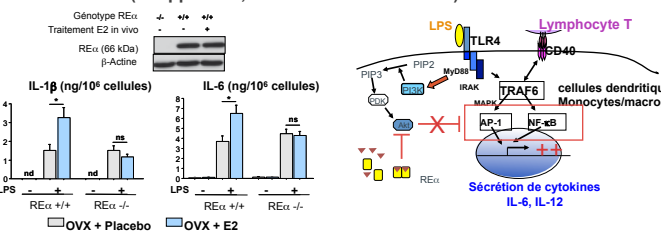
**Publications:**  
 6 publications originales (PNAS 2009, 3 articles dans J. Immunol. 2008, 2010, 1 article dans ATVB 2009 et dans J. Leuk. Biol. 2011) et 2 articles de revue.  
 Douin-Echard V, Calippe B, Bilon-Galès A, Fontaine C, Lentant F, Trémollières F, Bayard F, Guéry JC, Anjal JF, and Gourdy P. Estrogen controls eosinophilia through estrogen receptor  $\alpha$  activation during peritoneal inflammation. *J. Leuk. Biol.* 2011 (in press).  
 Calippe B, Douin-Echard V, Deloy L, Lafargue M, Lèu K, Krust A, Pipy B, Bayard F, Anjal JF, Guéry JC, and Gourdy P. 17 $\beta$ -estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor  $\alpha$  signaling in macrophages in vivo. *J. Immunol.* 2010 Jul 15;185(2):1169-76.  
 Bilon-Galès A, Fontaine C, Filipe C, Douin-Echard V, Fouques M, Prouzet G, Gourdy P, Lentant F, Laurell H, Krust A, Chambon P, Anjal JF. The transactivating function 1 of estrogen receptor alpha is dispensable for the vasculoprotective actions of 17 $\beta$ estradiol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Feb 10;106(6):2053-8.

#### Principaux résultats

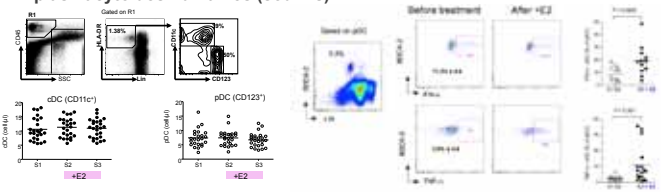
- Les œstrogènes via RE $\alpha$  sont nécessaires au développement normale des DCs inflammatoires in vitro (Douin & al., J. Immunol. 2008)



- Les œstrogènes régulent la réponse TLR-4 des monocytes/macrophages in vivo via RE $\alpha$  (Calippe & al., J. Immunol. 2008 & 2010)



- Les œstrogènes un modulateur clé de la fonction des cellules dendritiques plasmacytoïdes humaines (soumis)



#### Conclusions - Valorisation

Dans le cadre de ce projet, nous avons mis en évidence un rôle direct des œstrogènes sur le développement et la fonction de certaines cellules de l'immunité innée, les DCs et les monocytes/macrophages. Dans une étude clinique nous avons montré que le 17 $\beta$ -œstradiol amplifie la réponse TLRs des pDCs. Cette dernière observation ouvre des perspectives plus larges visant à moduler la synthèse d'IFNs de type I par les pDCs à l'aide de SERMs dans différentes situations physiopathologiques, immunité anti-virale, maladies autoimmunes et fait l'objet d'un brevet (EP#09305803, INSERM Transfert).

Toutain CE, Filipe C, Bilon A, Fontaine C, Brouchet L, Guéry JC, Gourdy P, Anjal JF, Lentant F. Estrogen receptor alpha expression in both endothelium and hematopoietic cells is required for the accelerative effect of estradiol on reendothelialization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Oct;29(10):1543-50. Epub 2009 Jul 16.  
 Calippe B, Douin-Echard V, Lafargue M, Laurell H, Rana-Poussine V, Pipy B, Guéry JC, Bayard F, Anjal JF, Gourdy P. Chronic estradiol administration in vivo promotes the pro-inflammatory response of macrophages to TLR-4 activation. Involvement of the PI(3) kinase pathway. *J. Immunol.* 2008 Jun 15;180(12):7980-8.  
 Douin-Echard V, Lentant F, Scillet C, Deloy L, Krust A, Chambon P, Gourdy P, Anjal JF, Guéry JC. Estrogen Receptor (alpha), but Not (beta), Is Required for Optimal Dendritic Cell Differentiation and CD40-Induced Cytokine Production. *J. Immunol.* 2008 Mar 15;180(6):3961-9.  
 Gourdy P, Calippe B, Laurell H, Trémollières F, Douin-Echard V, Lentant F, Bayard F, Guéry JC, Anjal JF. Role of inflammatory cytokines in the effect of estradiol on atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Apr;35(4):398-401.  
 Anjal JF, Douin-Echard V, Trémollières F, Terrisse AD, Sié P, Payrastré B, Guéry JC, Bayard F, Gourdy P. Understanding the controversy about hormonal replacement therapy: insights from estrogen effects on experimental and clinical atherosclerosis. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007 Jun-Jul;100(6-7):554-62. Review

CONTACT :  
[jean-charles.query@inserm.fr](mailto:jean-charles.query@inserm.fr)

