

RÉSUMÉ

Chez les espèces à placentation hémochoriale (rongeurs, primates et humains), l'embryon s'implante profondément dans l'endomètre de l'utérus et possède des propriétés invasives. Peu avant l'implantation, les cellules endométriales prolifèrent et se différencient en réponse aux hormones sexuelles, un processus appelé décidualisation. Lorsque l'embryon entre en contact avec l'endomètre, les cellules déciduales entrent en apoptose afin de libérer l'espace requis pour son implantation. Toute altération de ces processus entraîne des complications, voire l'arrêt de la gestation.

Les mécanismes qui contrôlent l'apoptose au niveau de l'endomètre sont quasi inconnus. Le but de ce travail de maîtrise était d'étudier la régulation de la voie de signalisation de PI 3-K/Akt durant le cycle oestral. Cette voie de signalisation est normalement impliquée dans les processus apoptotiques. Notre modèle animal, le rat, nous permet de par son cycle oestral court (4-5 jours) de simplifier considérablement l'étude et l'observation du cycle hormonal. Nous avons utilisé des techniques d'immunohistochimie, de TUNEL, d'extraction de protéines et d'analyses de type Western Blot. Pour déterminer l'effet du 17β -estradiol, nous avons ovariectomisé les rates puis procéder à des injections de l'hormone selon des doses et un protocole pré-établis.

Les travaux actuels ont démontré, pour la première fois, l'implication de la voie de signalisation cellulaire PI 3-K/Akt dans la régulation de l'apoptose au niveau de l'endomètre chez le rat. Akt, qui est une protéine sérine/thréonine kinase capable de bloquer plusieurs protéines pro-apoptotiques lorsqu'elle est phosphorylée, voit son expression régulée par le 17β -estradiol. La phosphorylation de Akt est inhibée par la protéine PTEN, une phosphatase impliquée dans la déphosphorylation de PIP_3 en PIP_2 . La voie de NF-kappaB, régulée par Akt, active la transcription des gènes de la famille des IAPs, des inhibiteurs de l'apoptose, tel que XIAP. Malgré la présence de PTEN et NF-kappaB durant le cycle, aucune de ces protéines ne montre une variation significative de leurs expressions. XIAP, qui est une protéine anti-apoptotique, est

fortement exprimée en estrus lorsqu'il y a le maximum d'apoptose mais très peu en proestrus, phase de la prolifération cellulaire. Son principal inhibiteur Smac/DIABLO atteint son niveau d'expression le plus bas en estrus. XIAP et Smac/DIABLO sont régulés par le 17β -estradiol mais de façon diamétralement opposée.

Ces résultats suggèrent la présence d'un mécanisme qui pourrait protéger les cellules endométriales contre un processus apoptotique non-ciblé. Également, nous pouvons suspecter la présence d'une phosphatase inconnue qui pourrait empêcher la phosphorylation de Akt en estrus. Des analyses supplémentaires seront nécessaires dans le but de déterminer plus spécifiquement, les effecteurs intra-cellulaires et moléculaires impliqués dans le processus d'apoptose au niveau de l'endomètre du rat.

30 août 2004