

## **RESUME**

La progestérone contrôle l'ovulation, et la maturation de l'endomètre, via un récepteur nucléaire (PR). L'activation de la transcription dépend de l'isoforme (A ou B) de PR et de la conformation adoptée par le récepteur lié au ligand. Le recrutement par ce complexe de coactivateurs ou de corépresseurs peut induire des effets agonistes ou antagonistes en fonction du contexte cellulaire. La connaissance précise des effets endométriaux des PRMs est nécessaire à leur développement clinique. Au cours de ce travail nous avons évalué les effets chez la femme d'un nouveau PRM et montré que ce composé peut inhiber l'ovulation sans réprimer les niveaux d'estradiol. Au niveau endométrial un aspect sécrétoire particulier, compartiment spécifique, est induit. Nous avons également montré dans des lignées cellulaires humaines stables qu'un ligand antagoniste de l'isoforme B pourrait avoir une activité agoniste partielle sur l'isoforme A. Enfin nous avons caractérisé un nouveau coactivateur de PR B, qui potentialise l'effet du coactivateur SRC-1. Ces données produisent de nouvelles pistes dans la compréhension des effets des PRMS, notamment dans l'endomètre humain.

## **MOTS CLE :**

Progestérone, récepteur, Modulation, corégulateurs, Contraception, Endomètre, Humain

## **SUMMARY**

Progesterone controls ovulation, and endometrial maturation, via a nuclear receptor (PR). Transcription of target genes by PR depends on the isoform (A or B) and on the spatial conformation of the ligand-receptor complex. Recruitment of coactivators or corepressors by the ligand receptor complex in a cellular-context dependent fashion, results in activation or inhibition of gene transcription. A more accurate understanding of endometrial effects of the Progesterone Receptor Modulators ligands is required for further clinical development. We have evaluated the effects of a new PRM on the pituitary ovarian axis and endometrium in women. Ovulation is inhibited without suppressing basal estradiol levels. A particular, compartment-specific secretory endometrial aspect is observed. We have also evaluated the effects of different PRMs in cell lines stably expressing PRA or B, and found out that the same ligand can be antagonist for PRB and exert some agonist activity through PRA. Finally, we have characterized a new coactivator of PRB, HBO1, which potentiates the interaction of PRB with its coactivator SRC-1. This data provides new insights in the understanding of PRMs effects, especially in the human endometrium.

## **KEY WORDS :**

Progesterone, receptor, coregulators, Modulators, Contraception, Endometrium, human .