

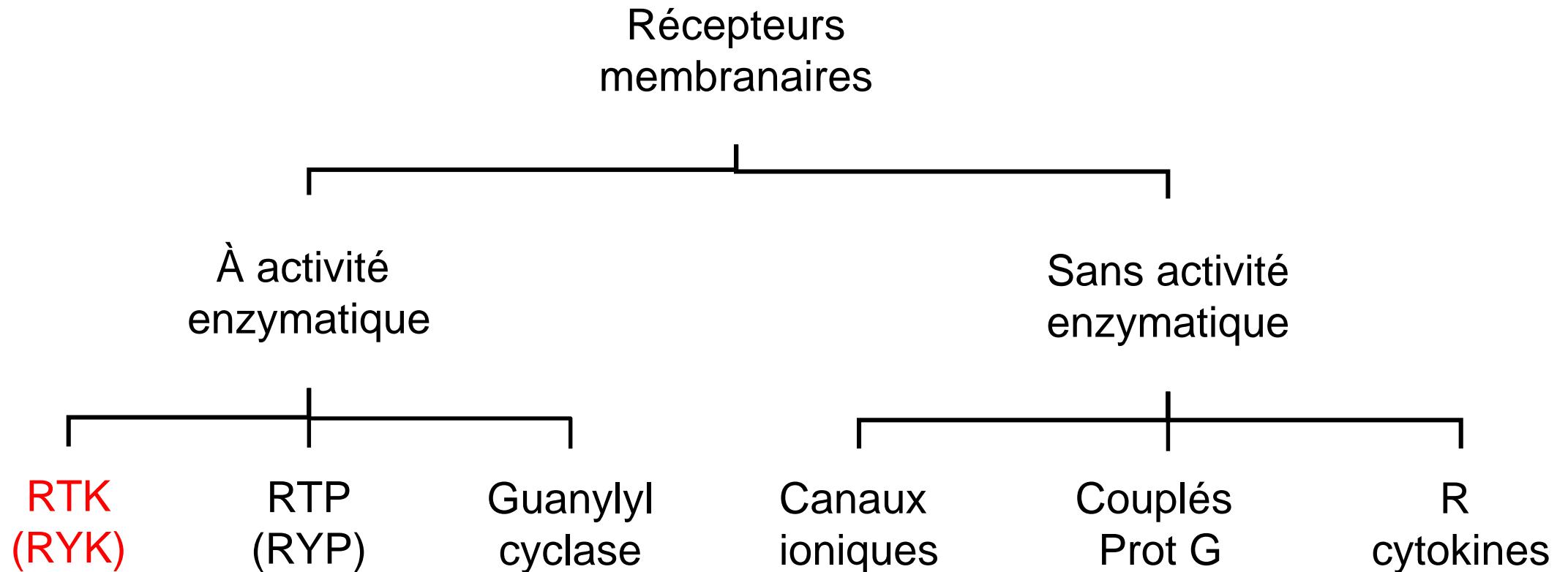
Chapitre 8
L'après RTK...

Dr Laurent PELLETIER

Plan du cours

- Les voies en aval des RTK
 - La voie SRC
 - Ras et la cascade des MAPK
 - La voie PLCg (Traitée par le Dr M. Bidart)
 - La voie PI3K
 - Réseau de communication
 - Le récepteur de l'insuline
- Les RTK en médecine
 - Le récepteur de l'insuline
 - La famille des récepteurs de l'EGF

Récepteurs membranaires

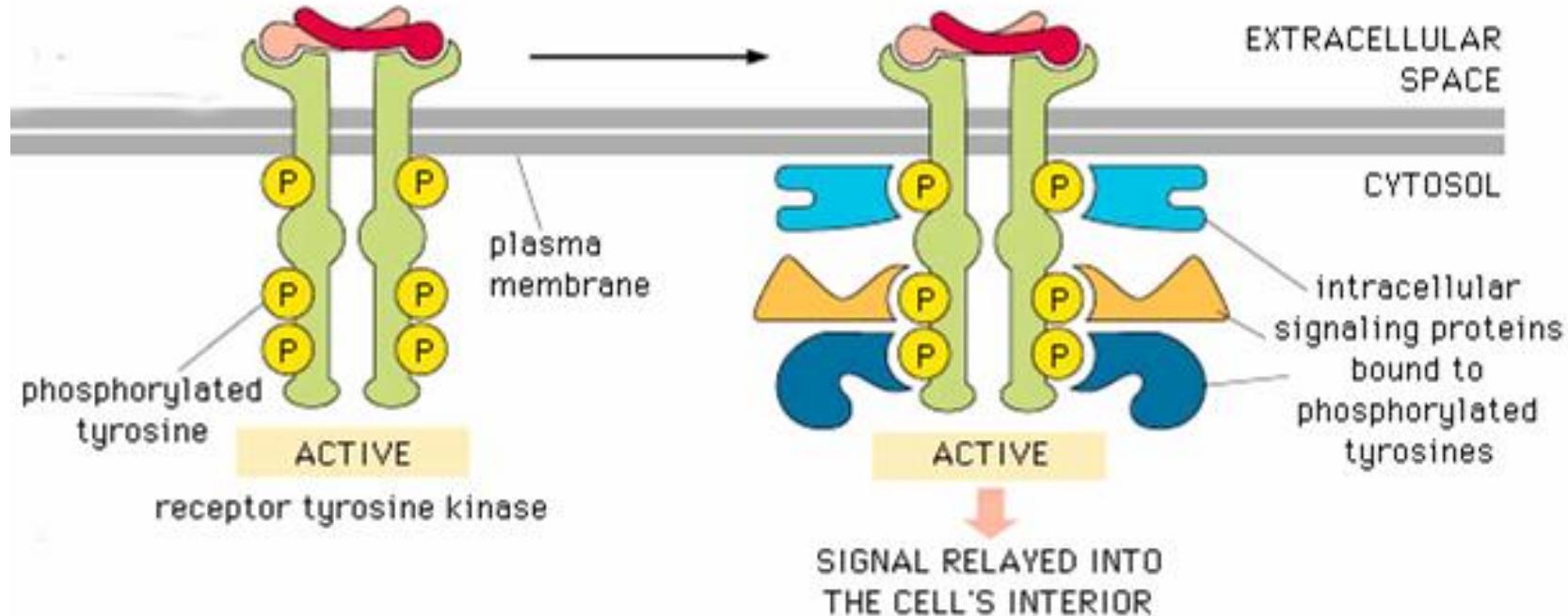


Objectifs pédagogiques du cours

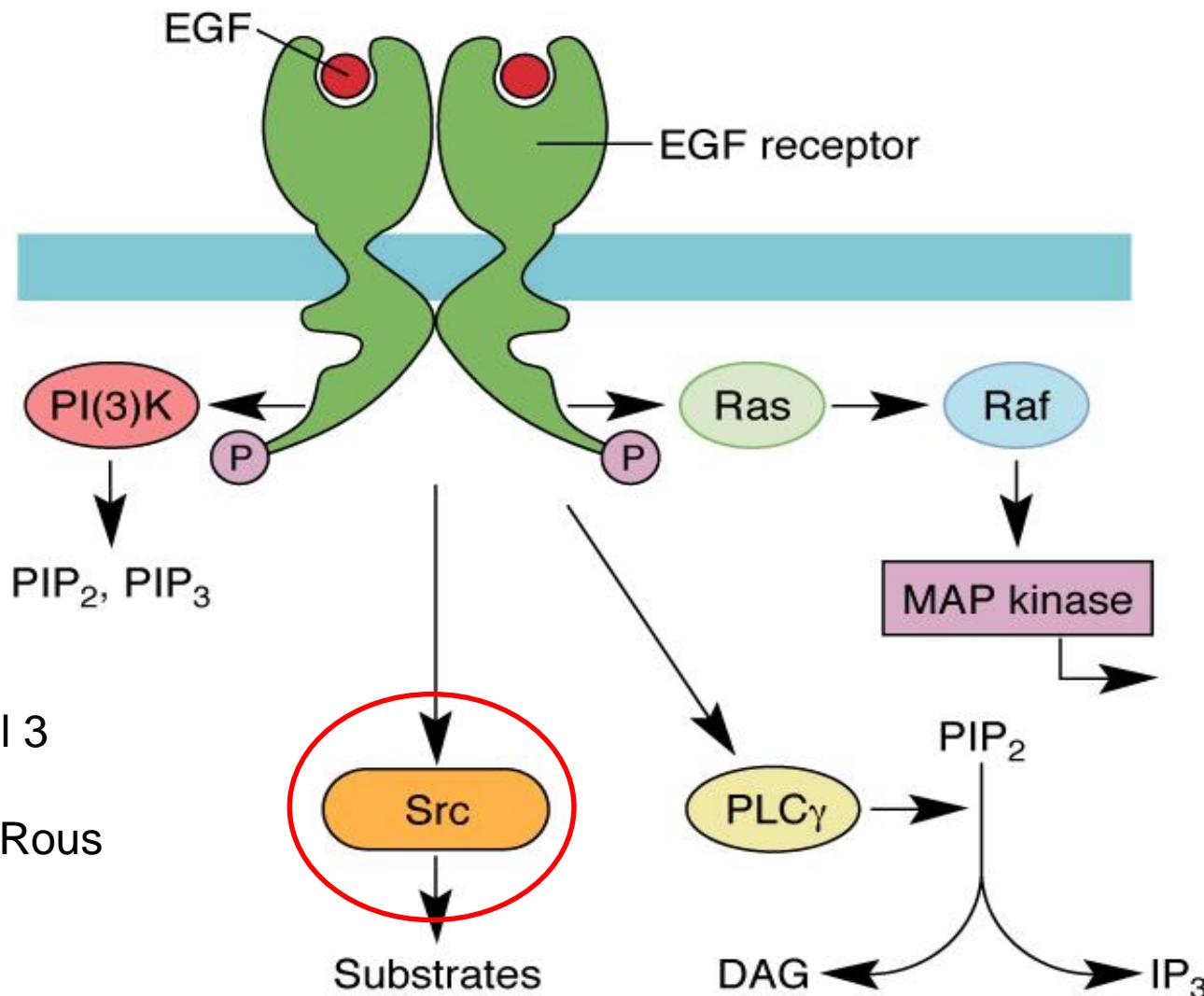
- Quelques exemples de récepteurs et de voies de signalisation intracellulaire
- Notions associées à la communication : perception, interprétation, réponse cellulaire, rétro-contrôles...

Récepteurs à activité TK

Mécanisme d'activation



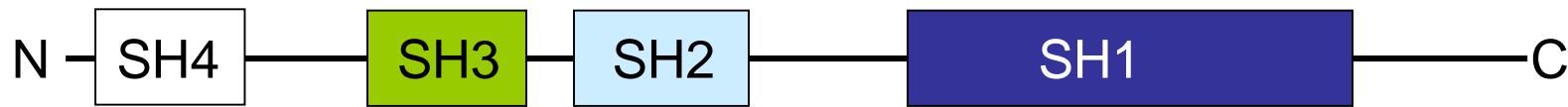
EGF-R



EGF-R

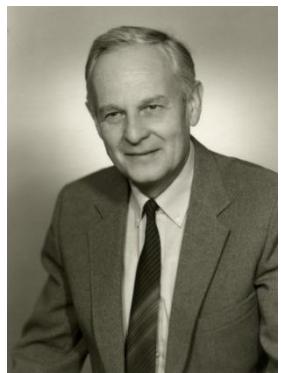
La voie Src

Domaines SH = *Src Homology domains*

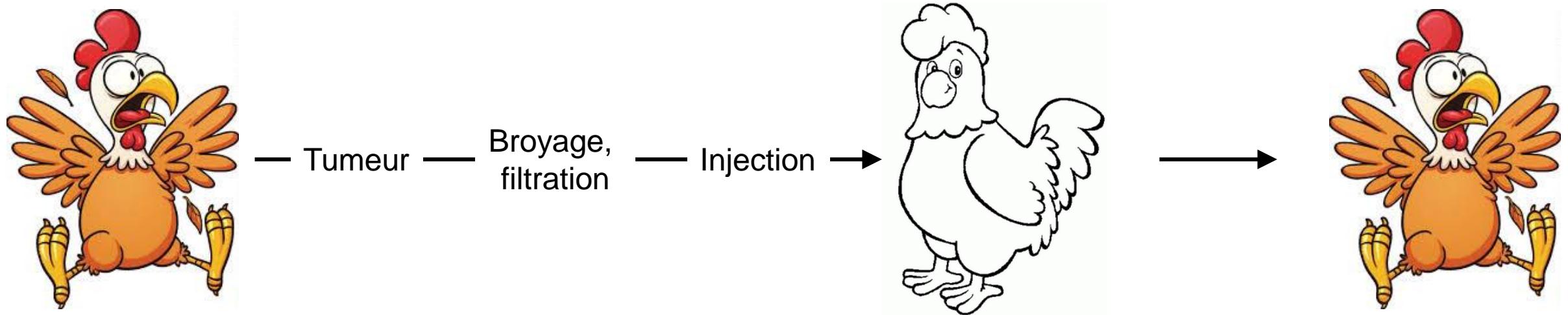


- SH1 : Tyrosine Kinase activity
- SH2 : pTyr-Met/Val-X-Met
- SH3 : R-X-X-**P**-X-X-**P**
- SH4 : myristoylation

La voie SRC

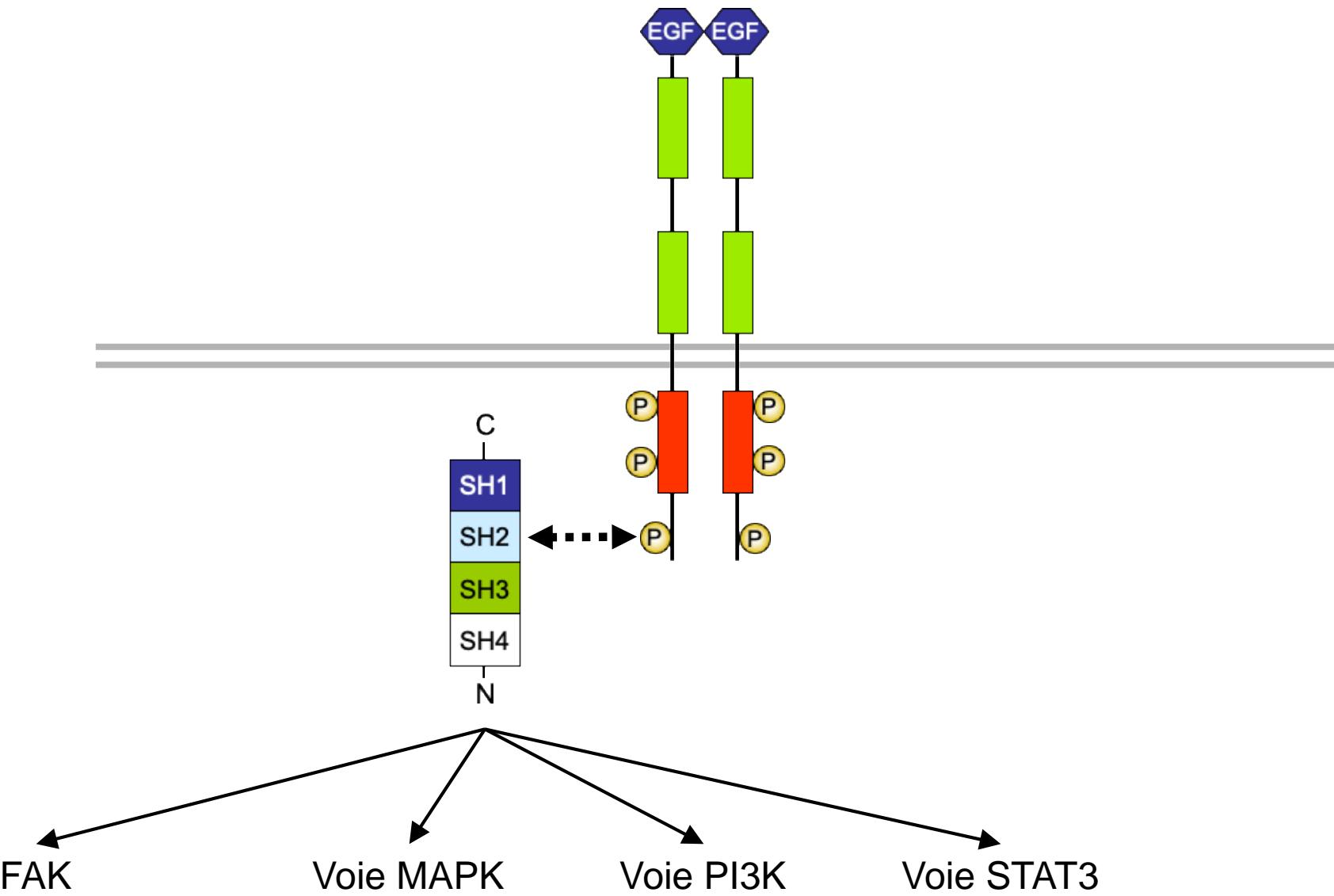


1911, Peyton ROUS

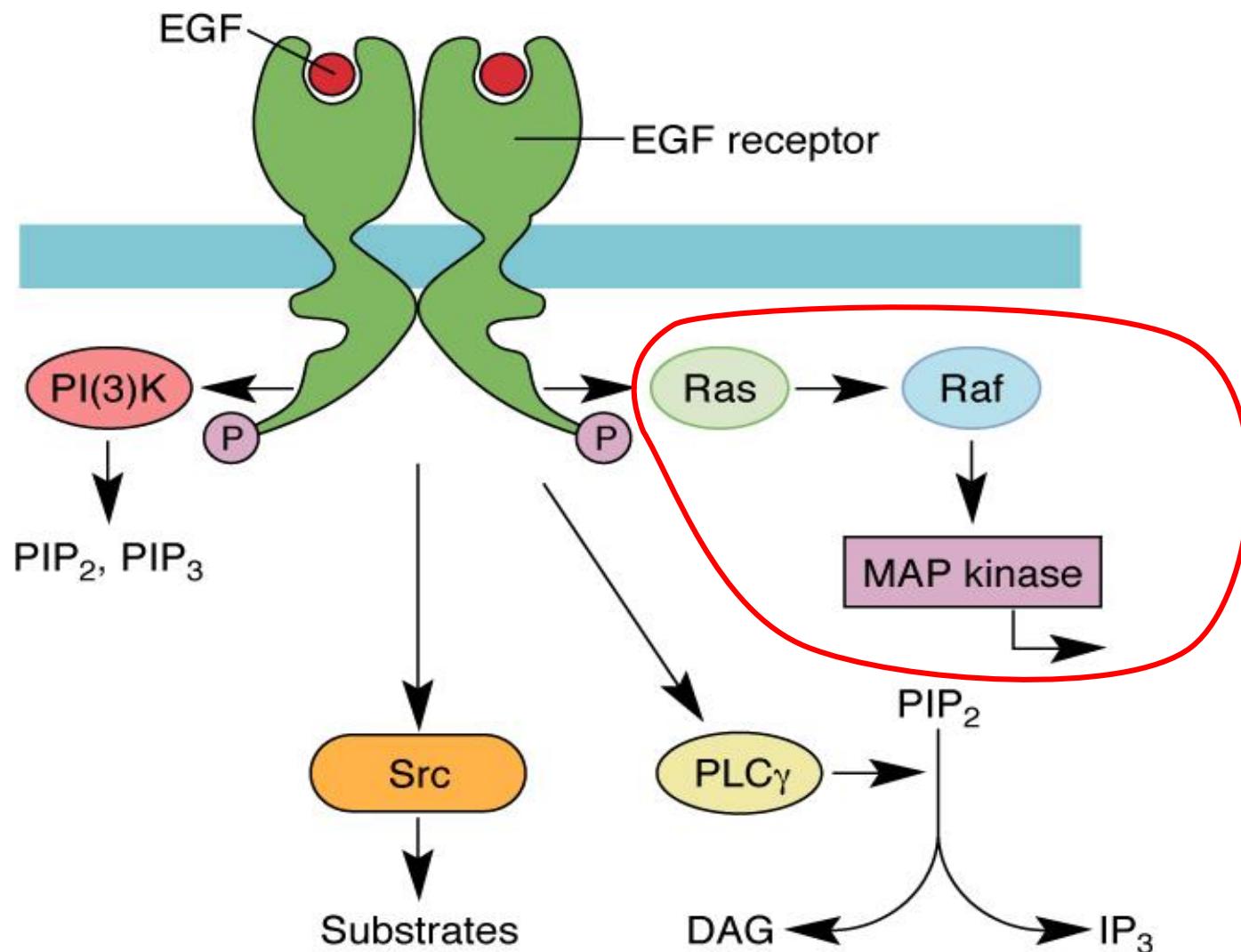


Rous Sarcoma Virus (RSV) : *GAG*, *POL*, *ENV* et *SRC*
Oncogène (v-SRC), proto-oncogène (c-SRC)
1966, Nobel

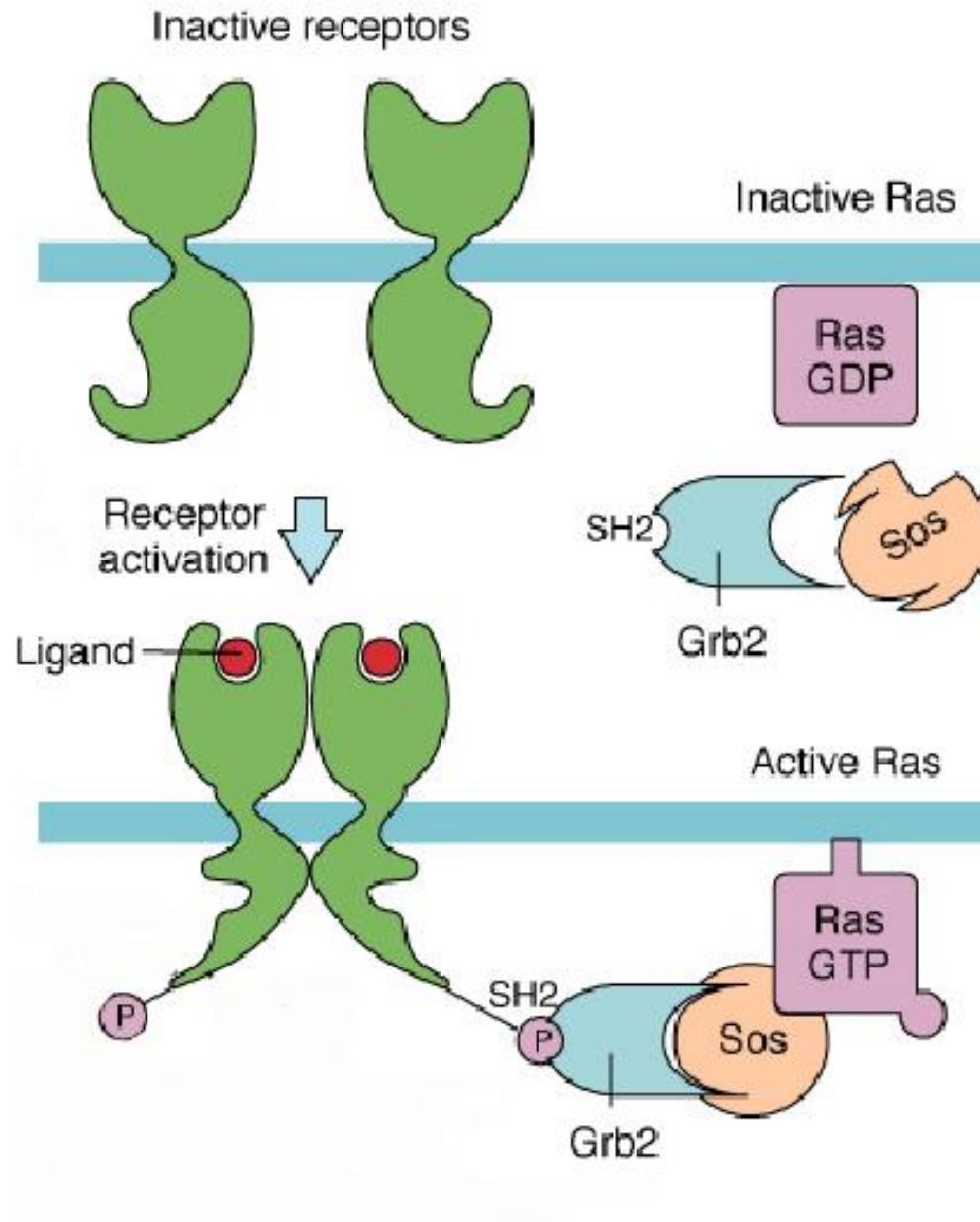
La voie SRC



EGF-R



RAS et la cascade des MAPK



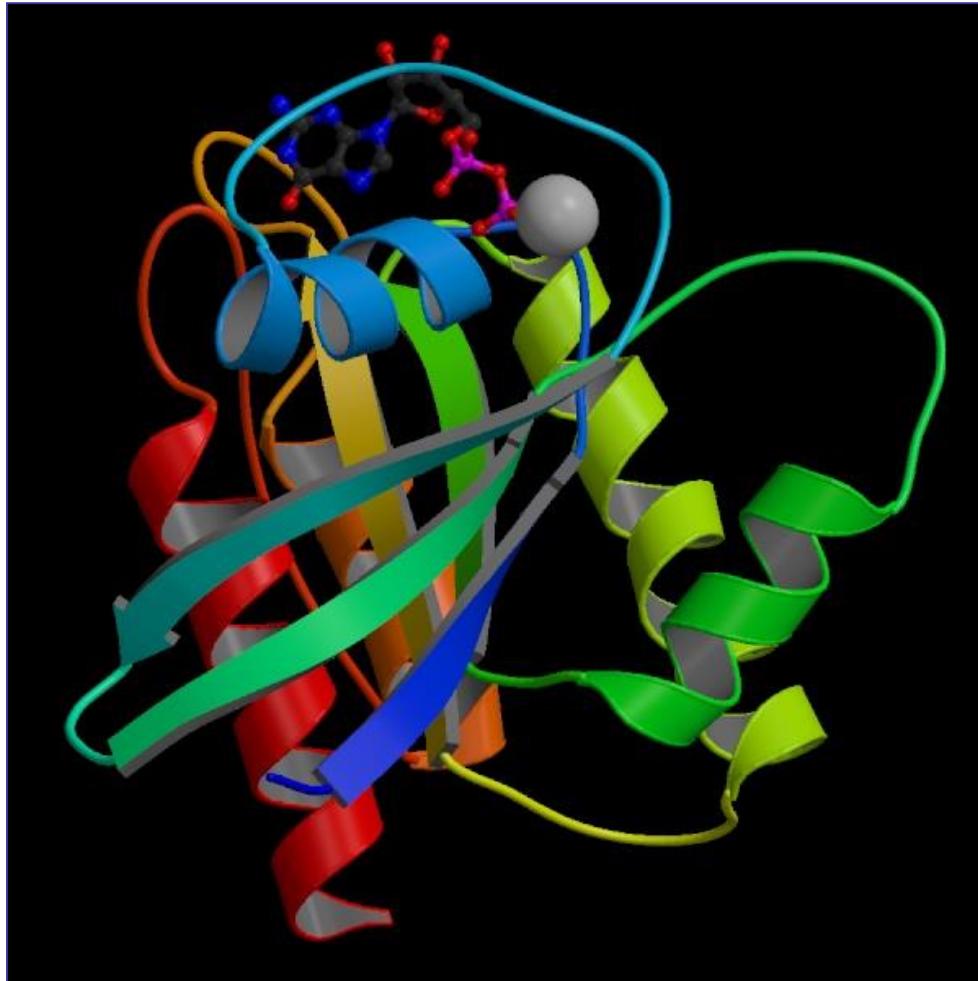
GRB-2
(Growth Receptor Binding protein)



SOS
(Son Of Sevenless)



RAS et la cascade des MAPK



Conformation 3D de Ras/GDP

RAS

21 kDa

Monomère

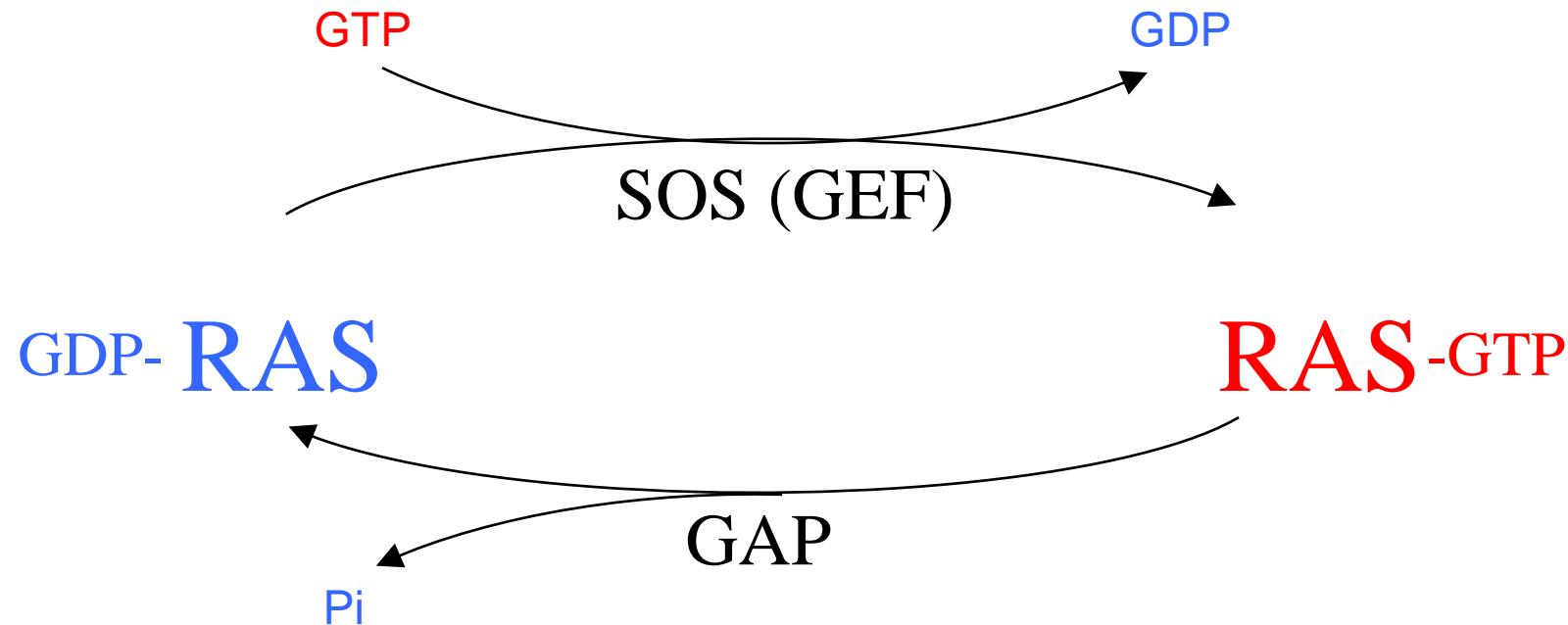
GTPase

GTP / GDP

Active / Inactive

Proto-oncogène

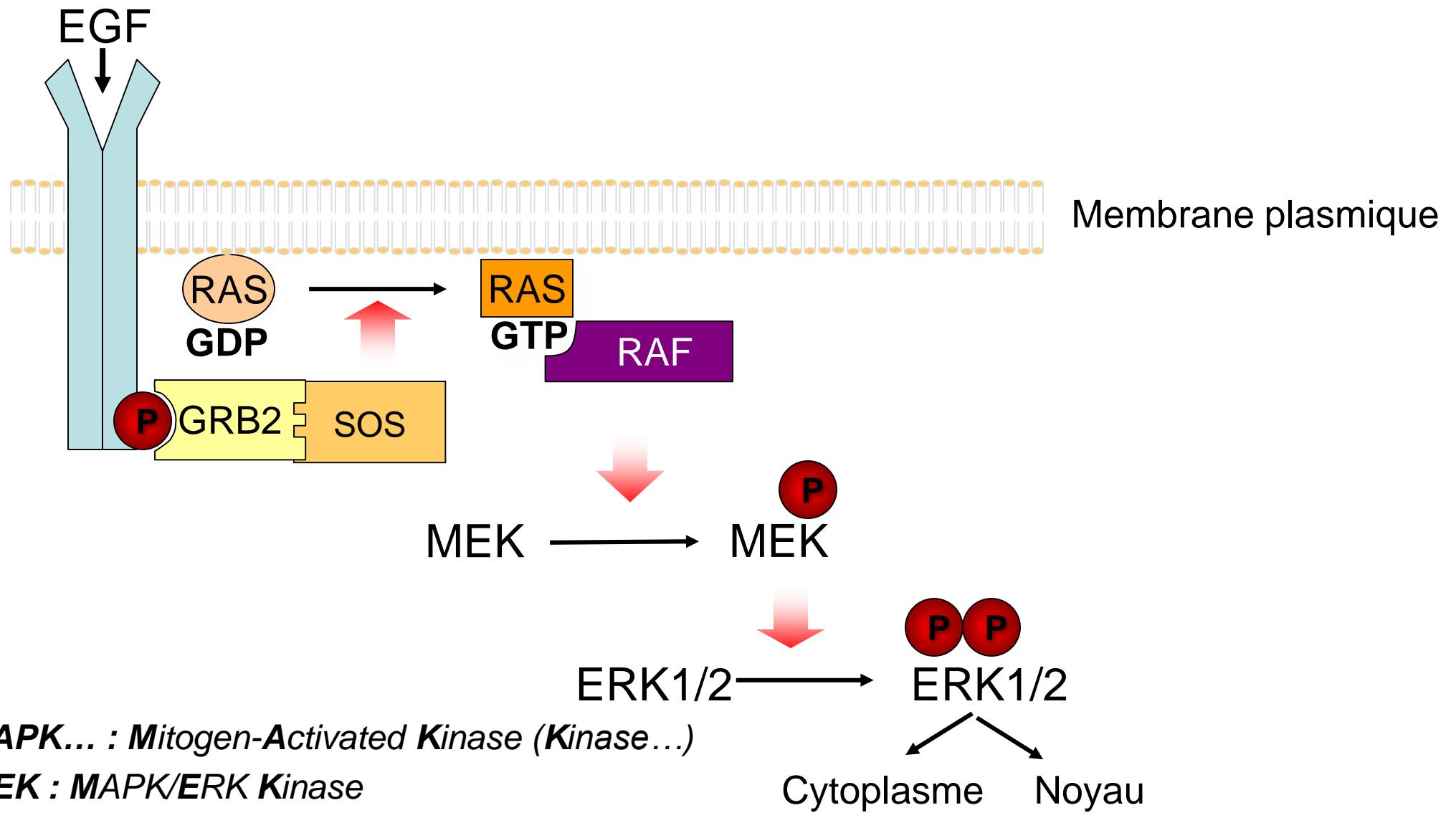
RAS et la cascade des MAPK



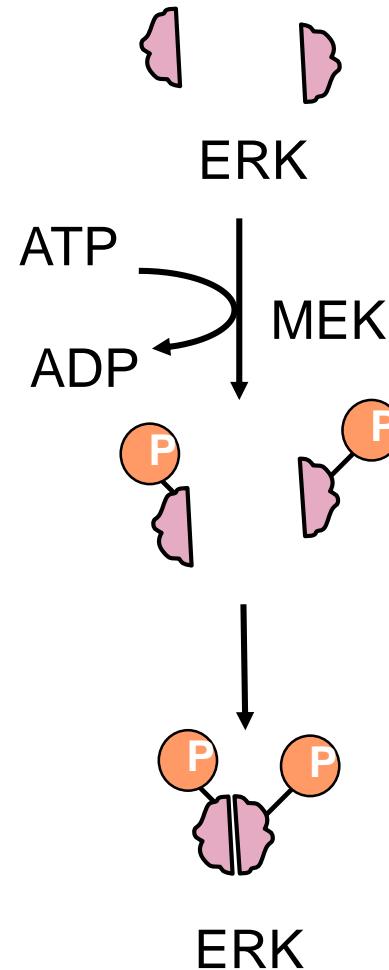
GEF : Guanine nucleotide Exchange Factor

GAP : GTPase Activating Protein

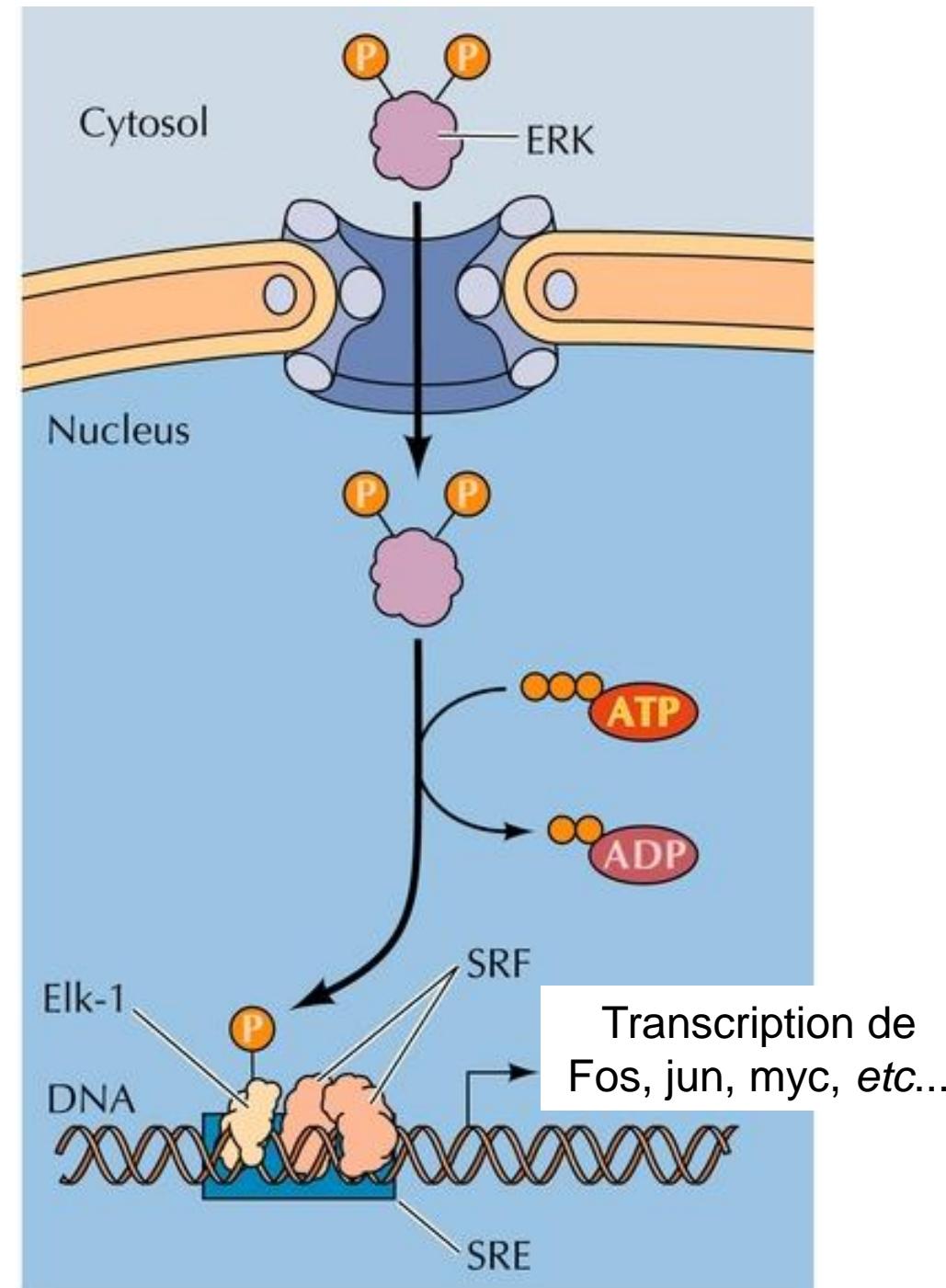
RAS et la cascade des MAPK



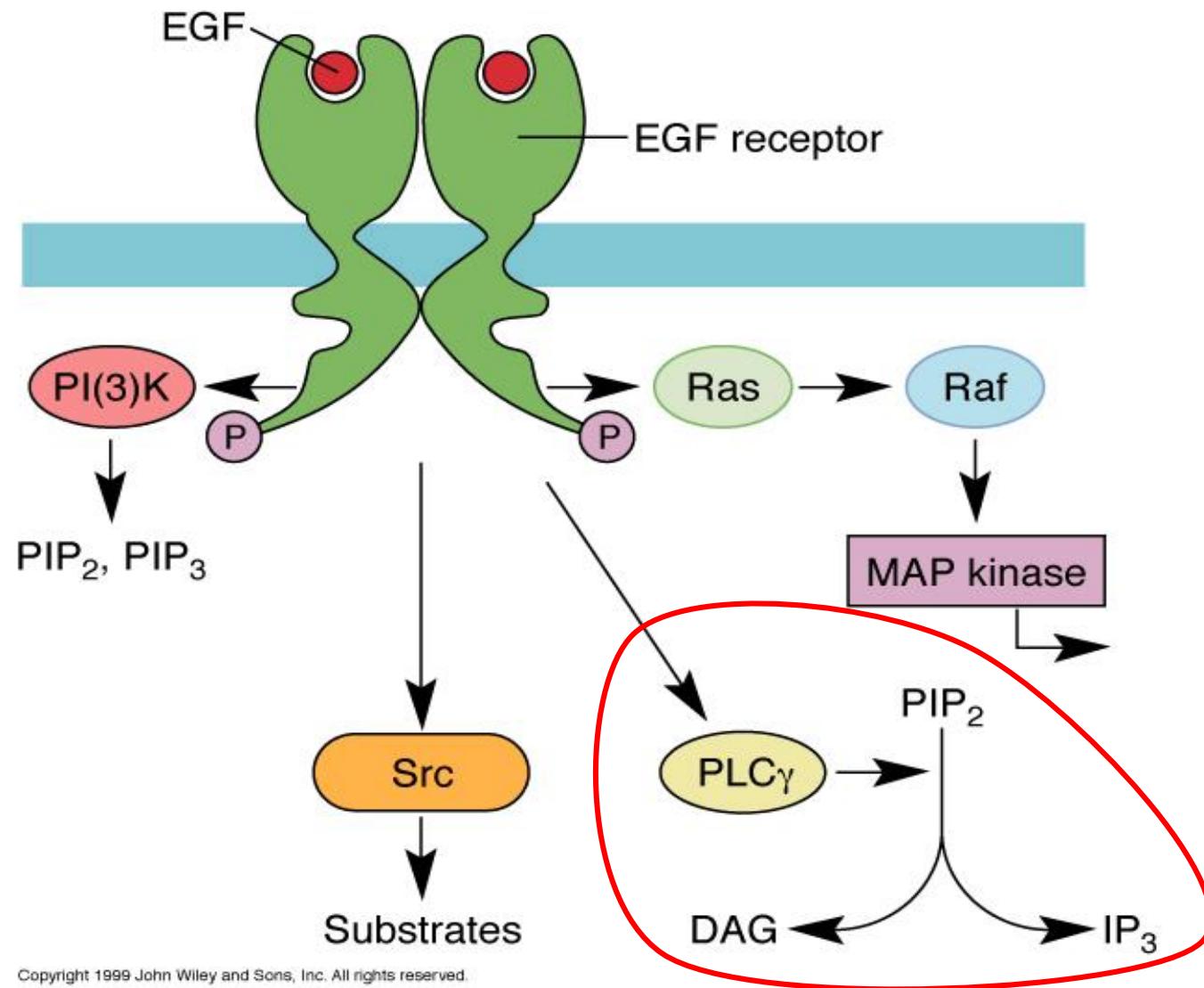
RAS et la cascade des MAPK



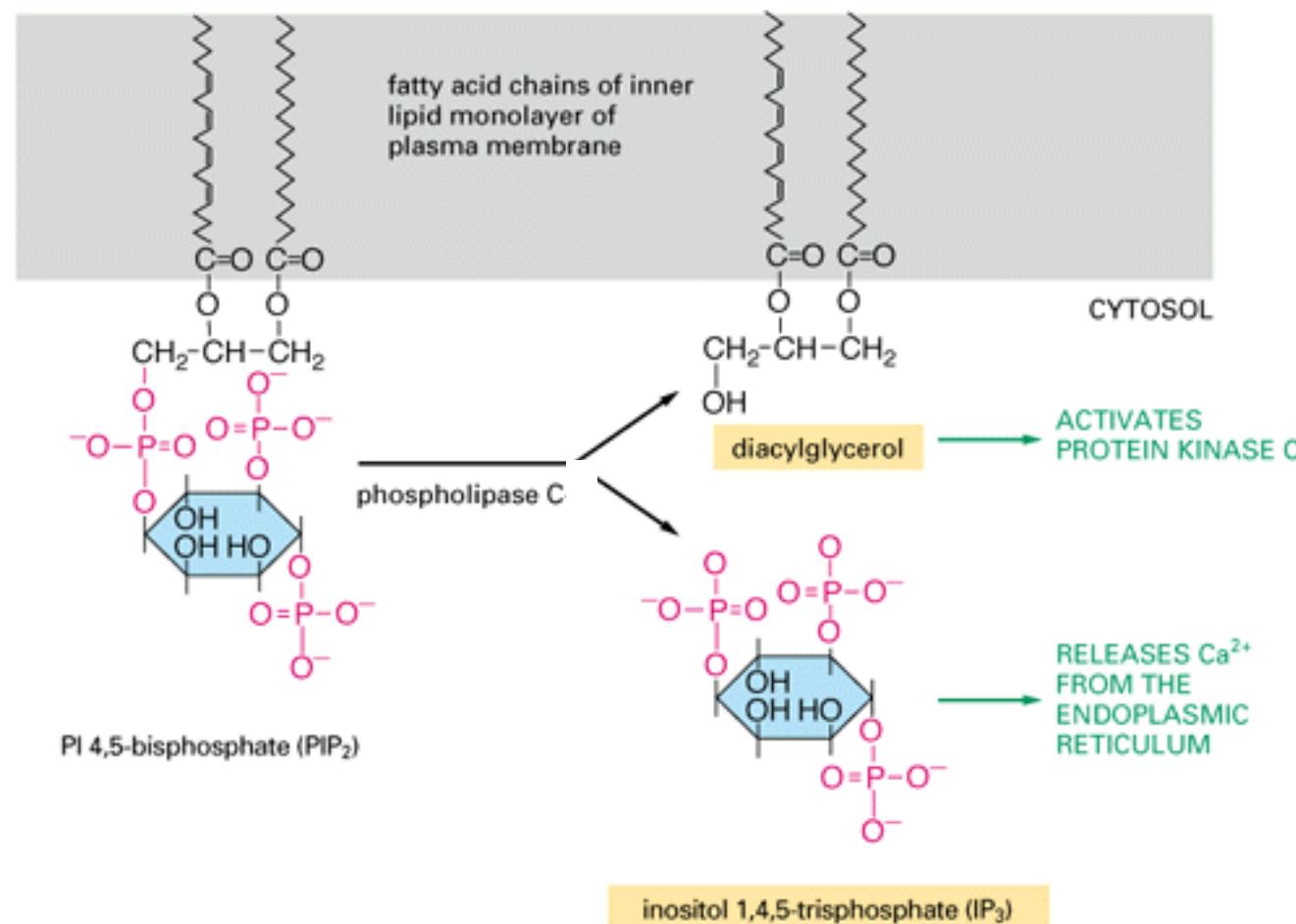
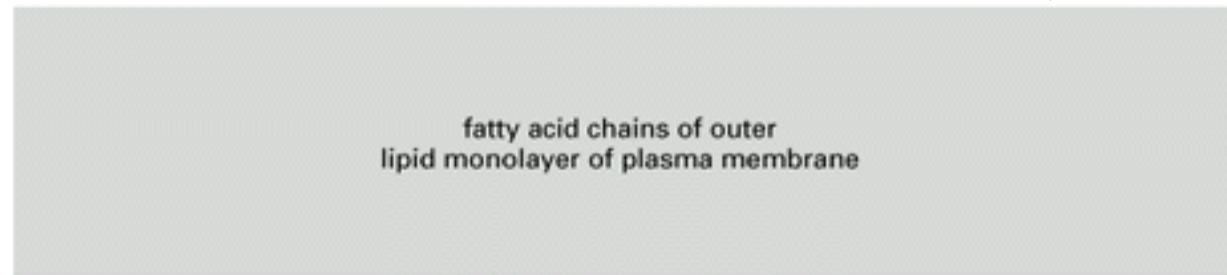
SRF : Serum Response Factor
SRE : Serum Response Element



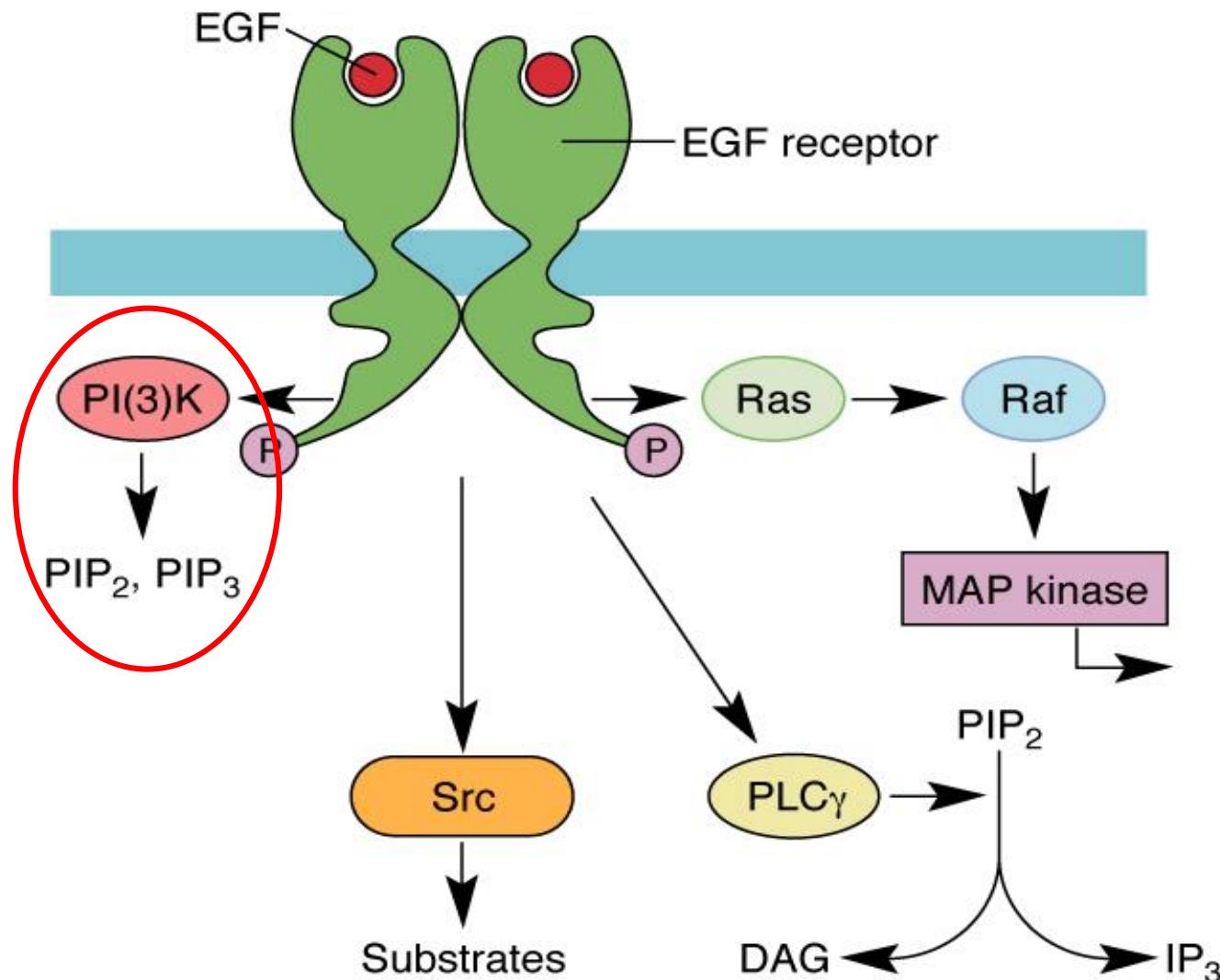
EGF-R



La voie PLC γ



EGF-R



La voie PI3K

PI3K = phosphatidylinositol-3-OH kinase

Lipide kinase → 3' du cycle inositol des phospho-inositides membranaires.

PI(4,5)P₂ → PI (3,4,5)P₃

Hétérodimères :

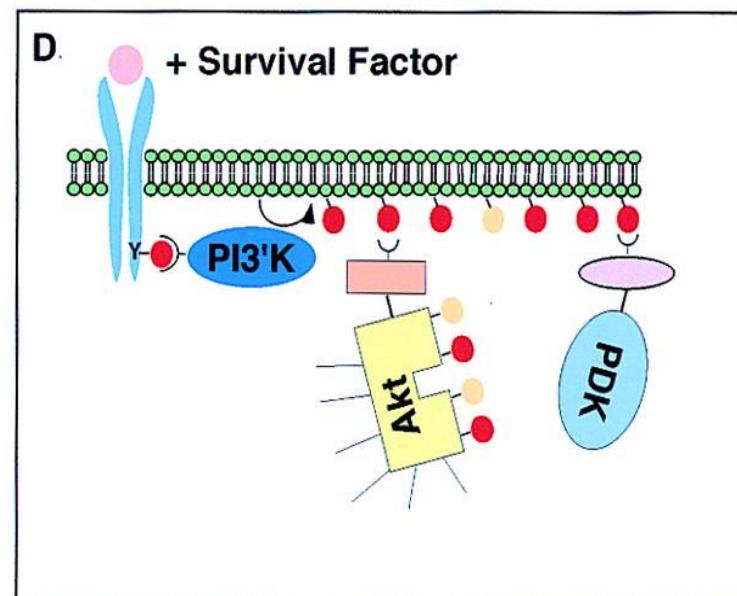
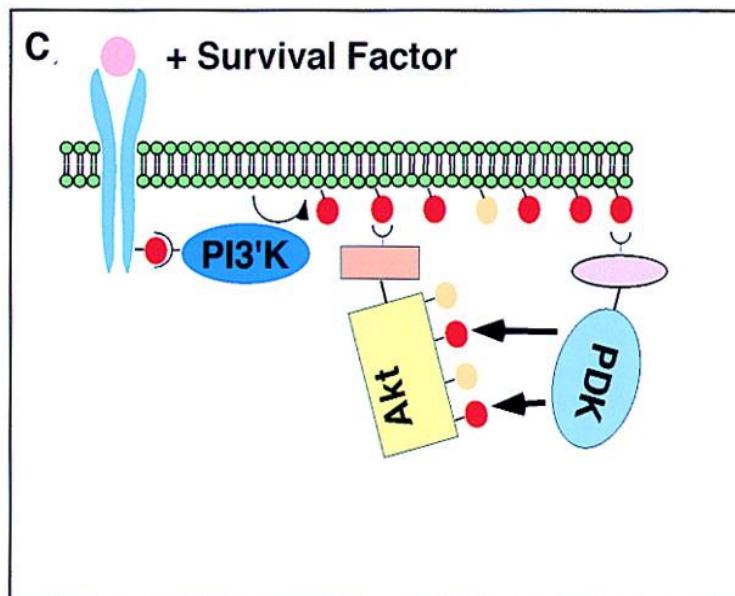
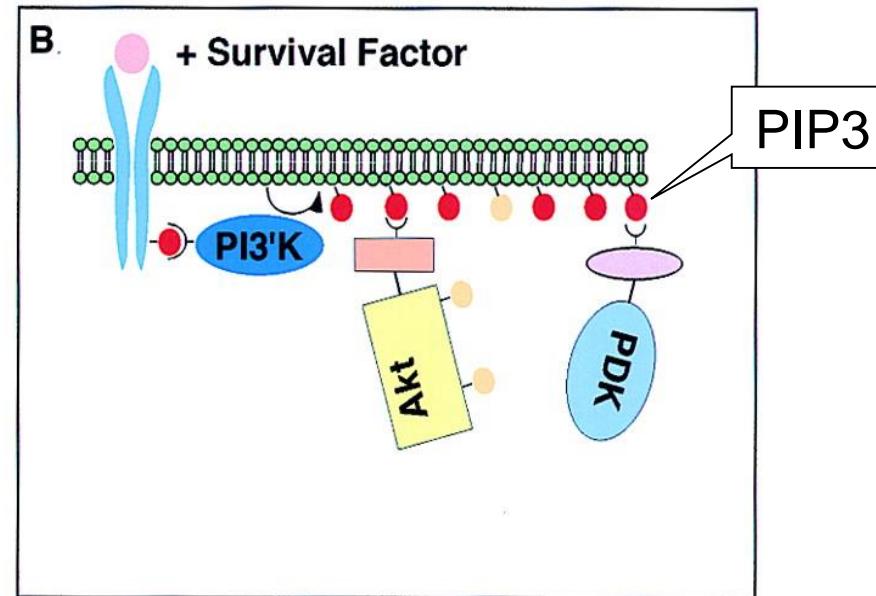
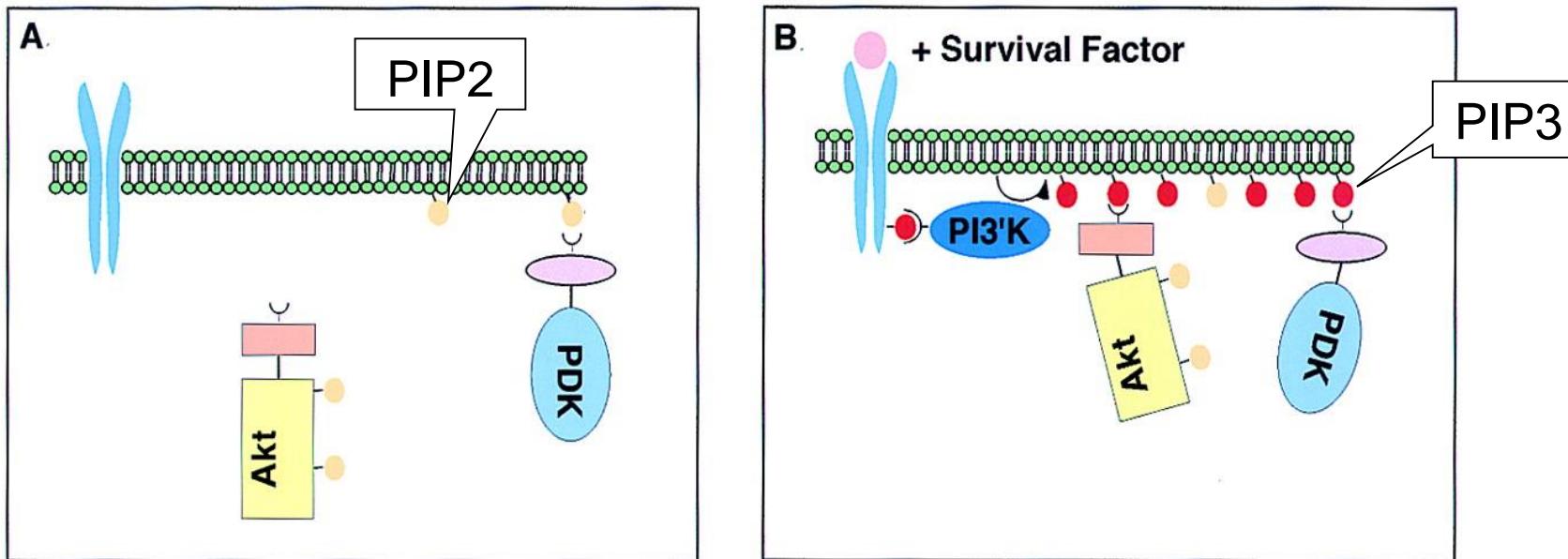
- p110 (110 kDa) : Sous-unité catalytique
- p85 (85 kDa) : Sous-unité régulatrice (2 domaines SH2)

An aval...

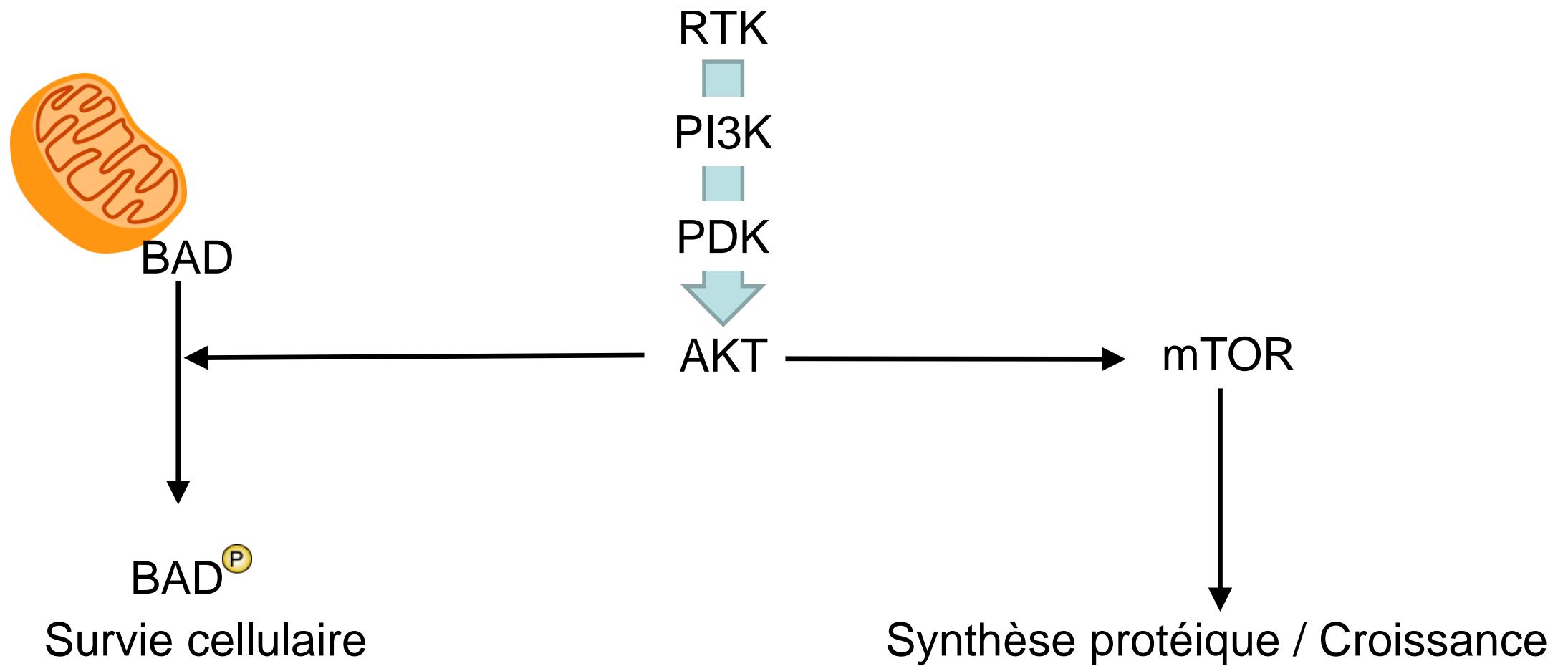
- PDK (*Phosphoinositide-Dependent Kinase*) & AKT
- *Pleckstrin Homology domain* (PH)

La voie PI3K

PI3K



La voie PI3K

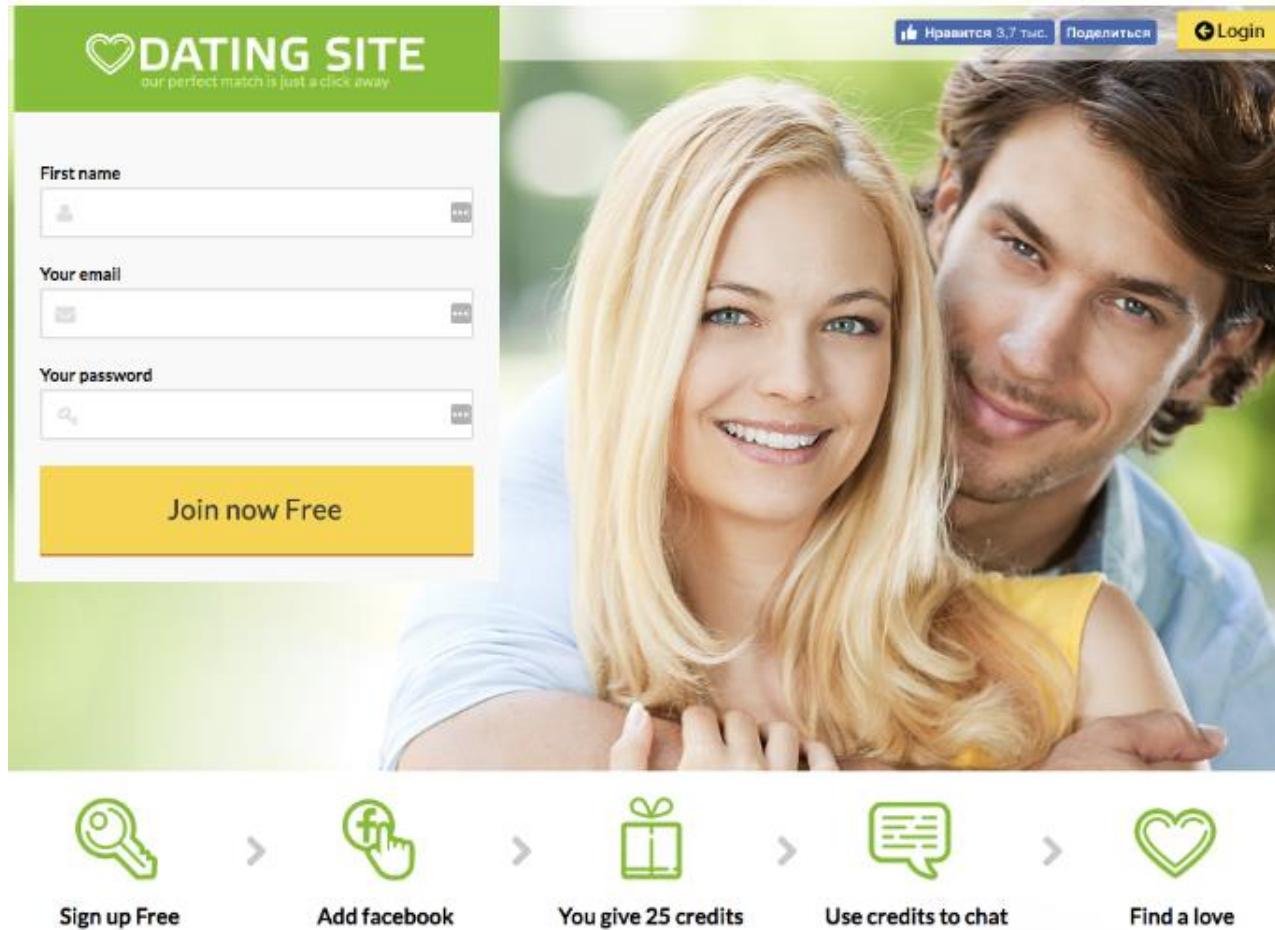


BAD : *BCL2 associated Agonist of cell Death* ; mTOR : *mammalian Target Of Rapamycin*

Un réseau de communication

Un réseau de communication

Site de rencontre



- GAP & RAS
- PI3K & PIP2
- PLCg & PIP2

Un réseau de communication

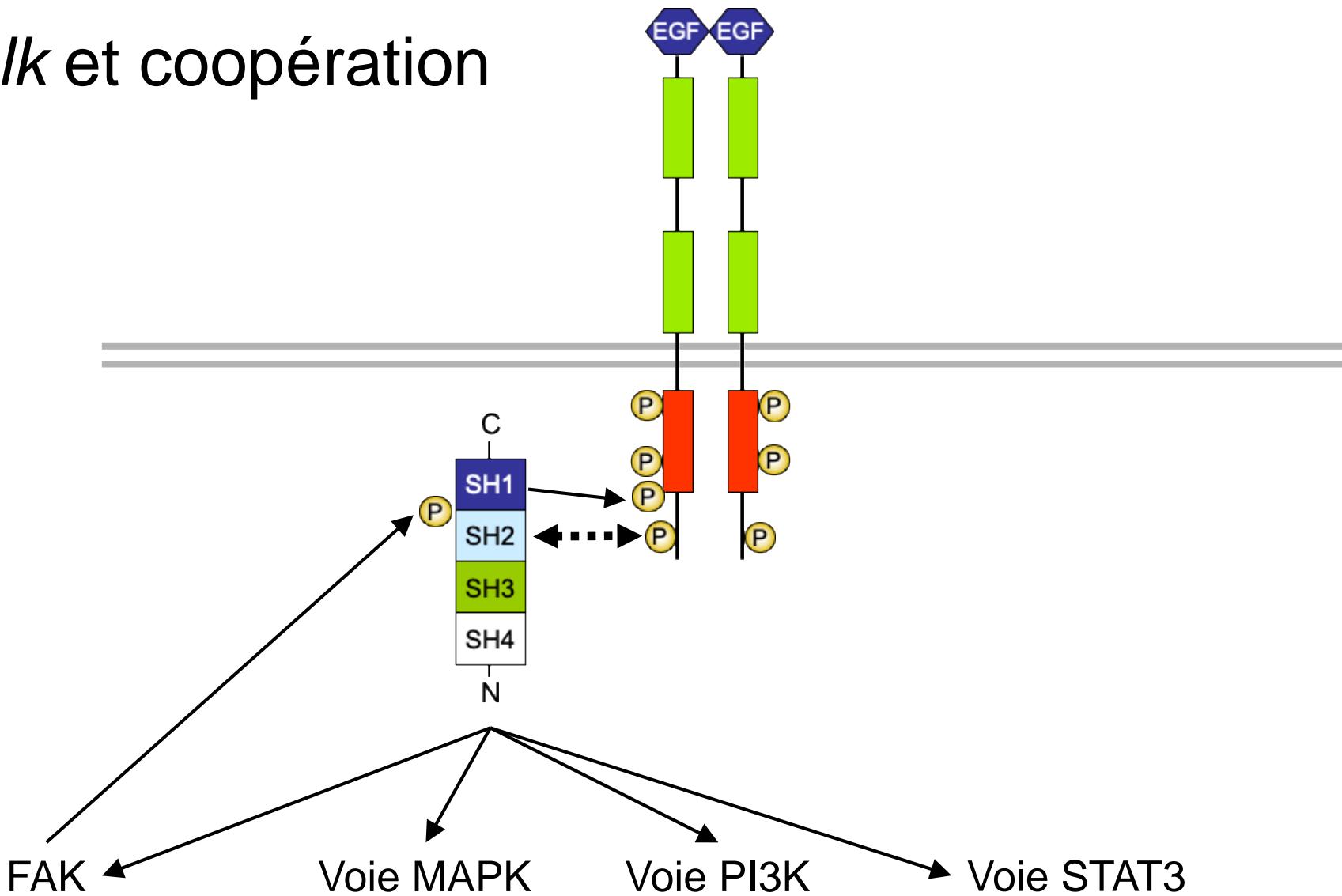
Cross-talk et coopération

RCPG \rightarrow Gs \rightarrow AC \rightarrow AMPc \rightarrow PKA \rightarrow Ras-GRF \rightarrow Ras \rightarrow ⑤

Raf activé est phosphorylé

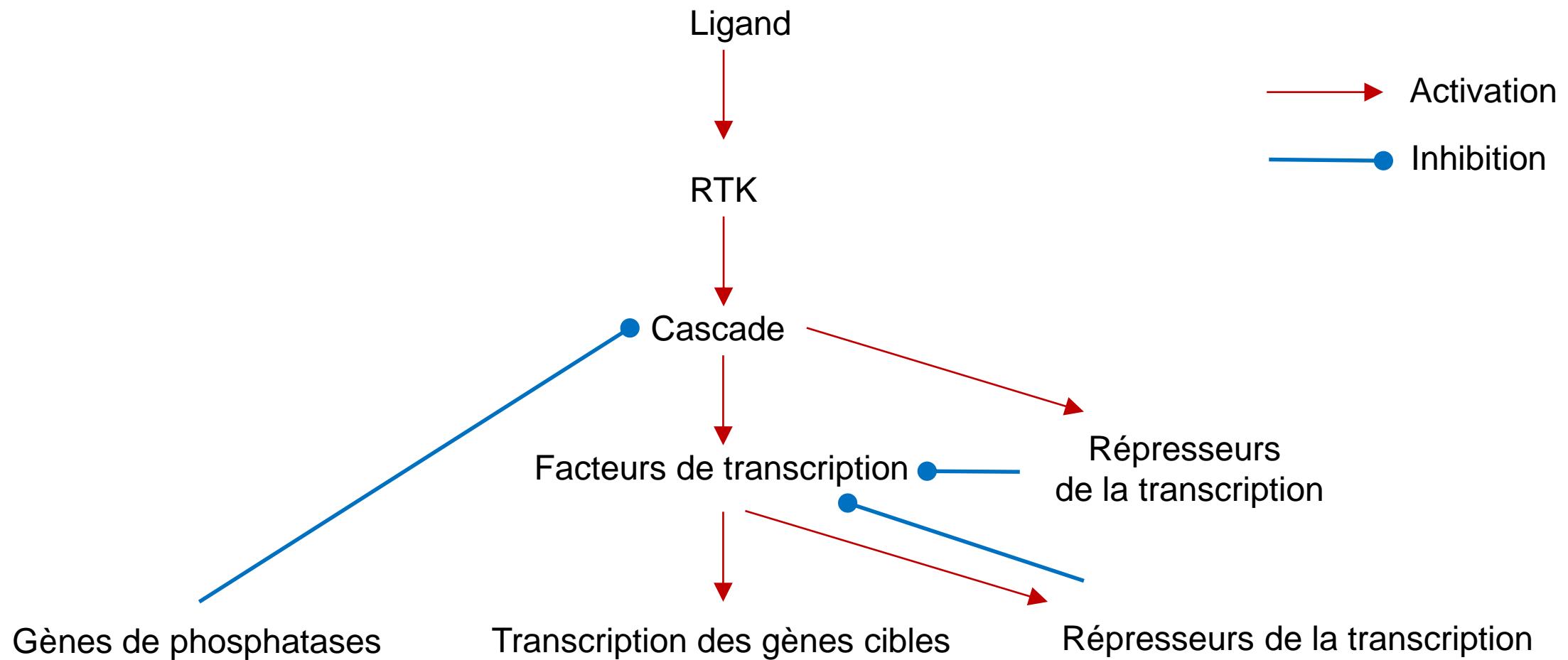
Un réseau de communication

Cross-talk et coopération

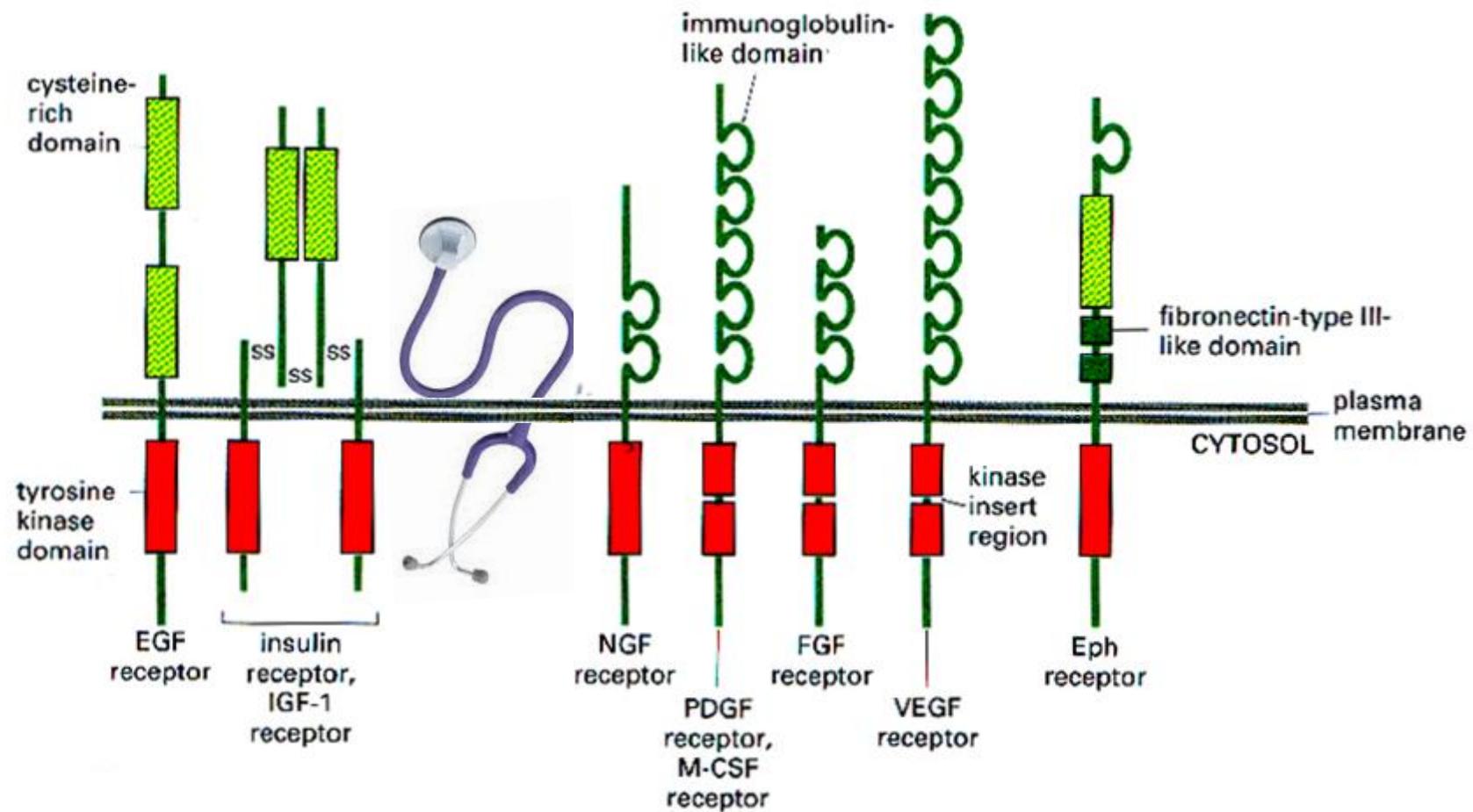


Un réseau de communication

Régulation de la signalisation des RTK

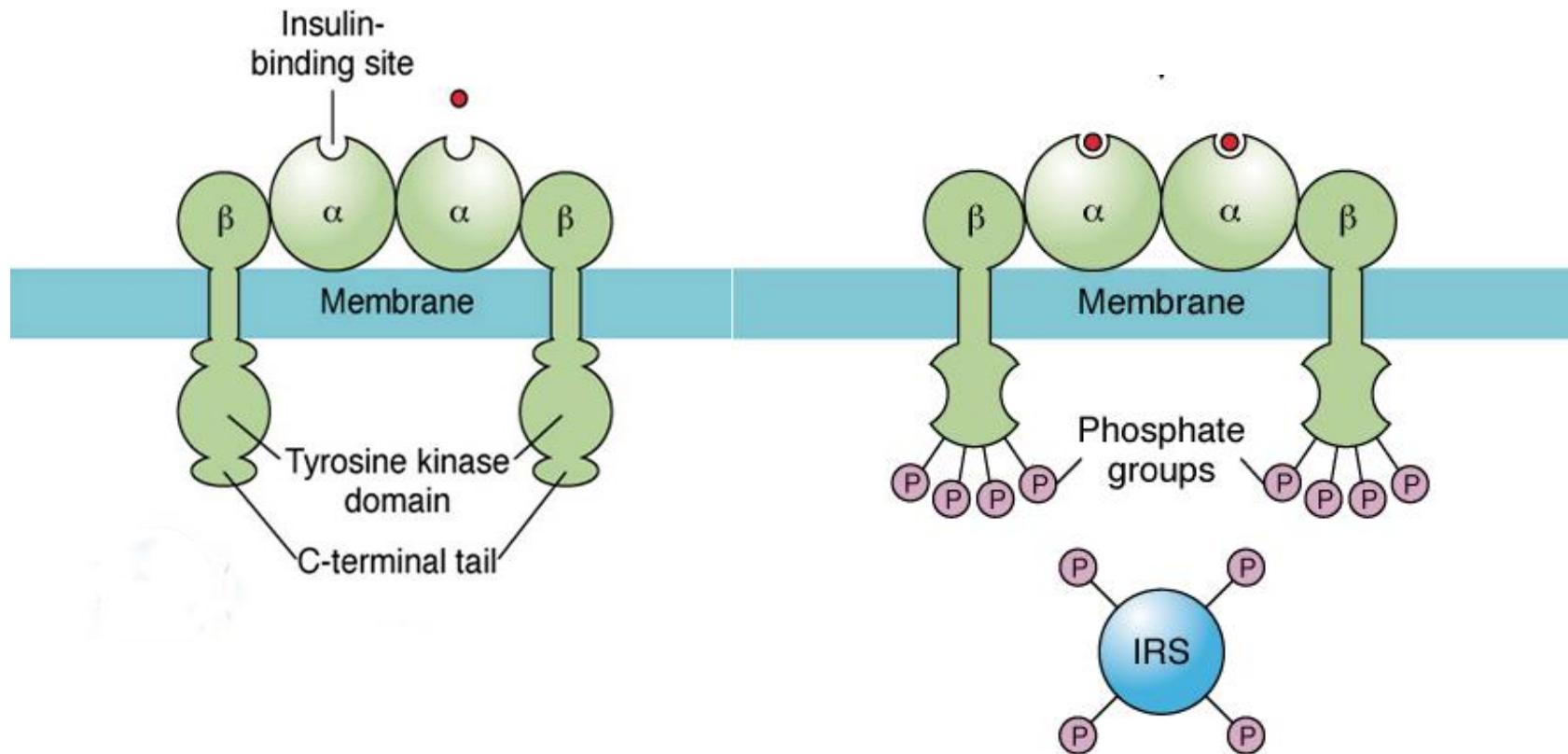


Les RTK en médecine



Les RTK en médecine

Ins-R



IRS : *Insulin Receptor Substrate*

→ PI3K
→ Grb2/SOS & Ras

Les RTK en médecine

Ins-R

Pathologie

Défaut dans la voie de signalisation de l'insuline

Conséquences :

- Hyperglycémie,
 - Glycosurie,
 - ...
-
- Type 1

Diabète juvénile ou diabète sucré insulino-dépendant (IDDM)

- Type 2

Diabète sucré non insulino-dépendant (NIDDM)

Les RTK en médecine

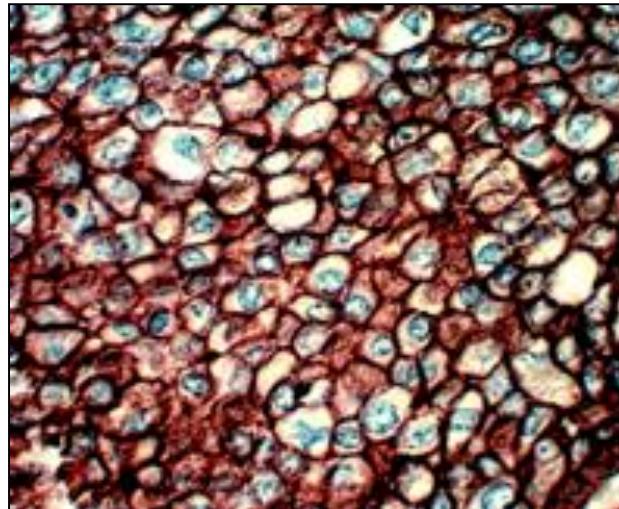
La famille des récepteurs de l'EGF

- Famille EGFR (PROTEINE/Gene) : EGFR (ou HER1)/*ErbB1* ; HER2/*ErbB2* ; HER3/*ErbB3* ; HER4/*ErbB4*
- **EGFR/*ErbB*-1**
 - ↗ ↗ ↗ 30 % des cancers du poumon
 - Agressivité, mauvais pronostic
- **HER2/*ErbB*-2**
 - Forte surexpression dans les cancers (poumon)
 - Cancer du poumon : Agressivité, survie courte
 - Oncogène +++
 - Orphelin
- ***ErbB*-3, *ErbB*-4**

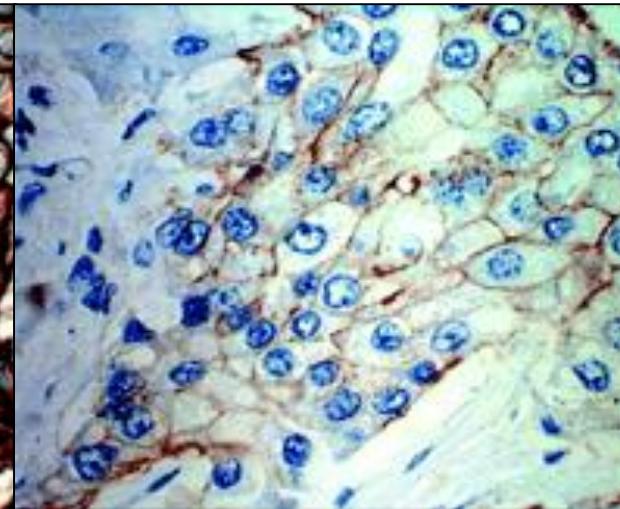
Les RTK en médecine

La famille des récepteurs de l'EGF

Surexpression de ErbB-2 : Immunohistochimie



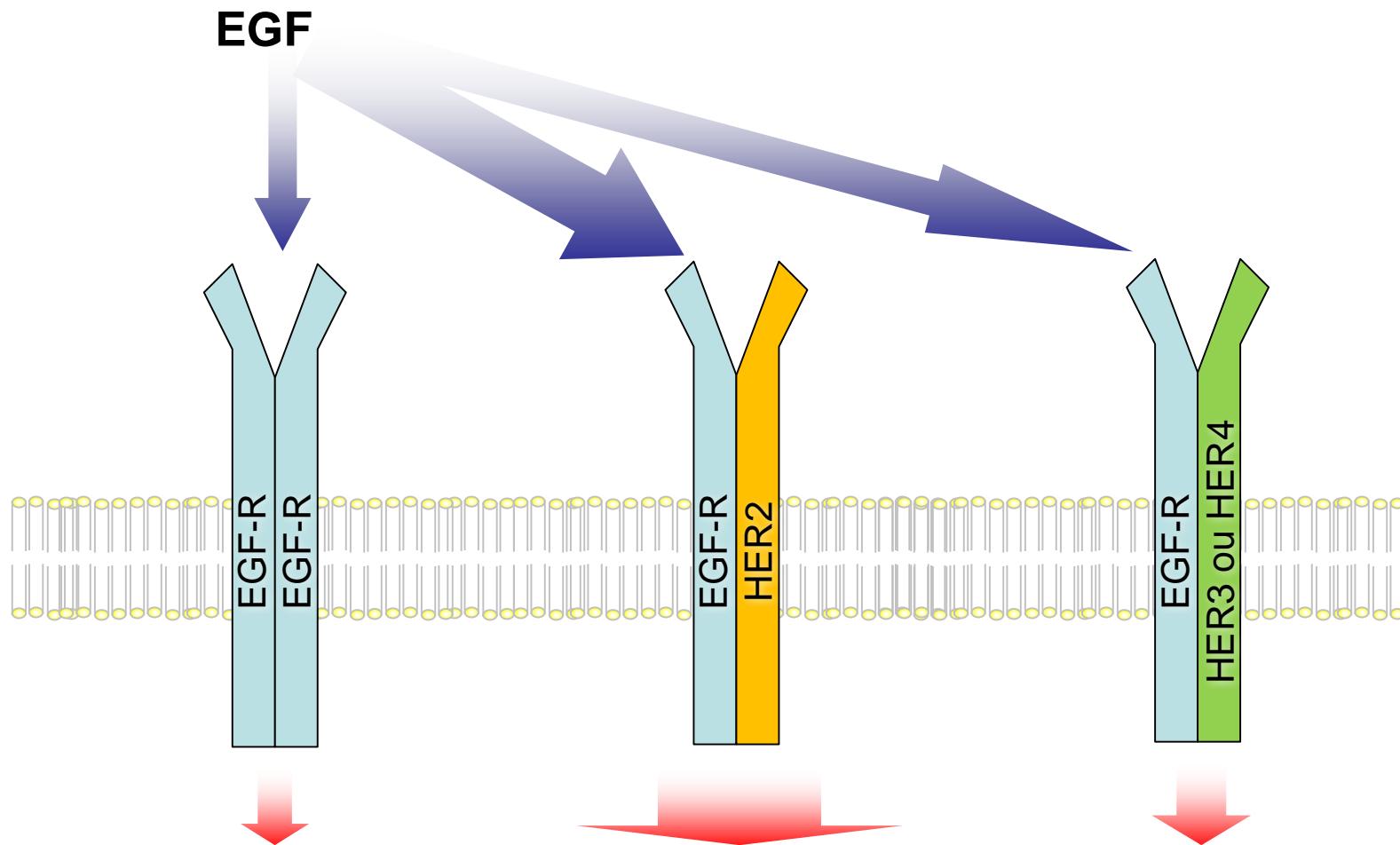
Tumeur du poumon
ErbB-2 + + +



Tumeur du poumon
ErbB-2 +

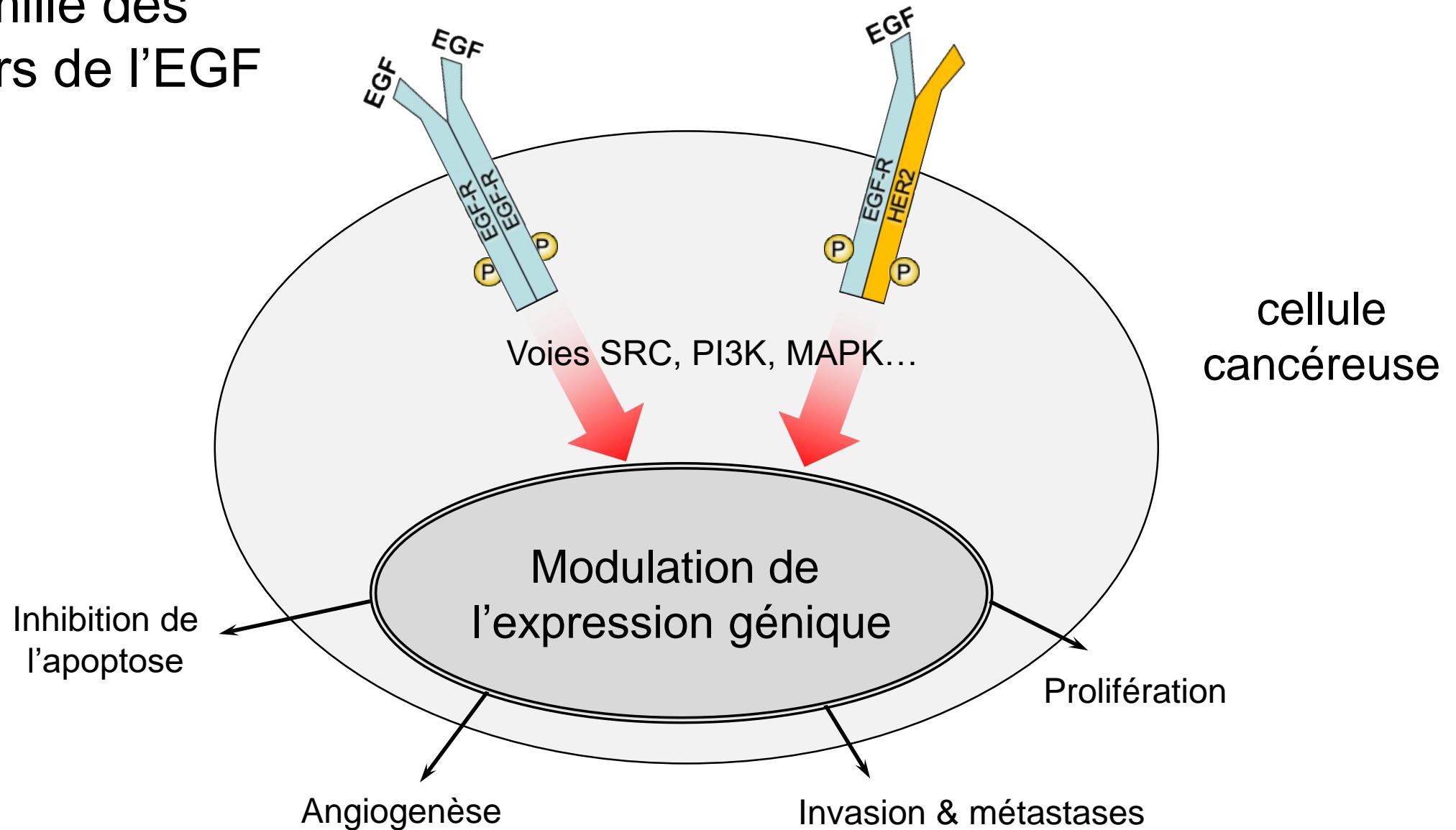
Les RTK en médecine

La famille des récepteurs de l'EGF



Les RTK en médecine

La famille des récepteurs de l'EGF



Les RTK en médecine

La famille des récepteurs de l'EGF

Iressa® (Gefitinib)

- Petite molécule chimique
- *Per os* (comprimés)
- EGF-R
- Inhibiteur

Herceptin® (Trastuzumab)

- Anticorps monoclonal, humanisé
- I.V.
- HER2
- Inhibiteur

Messages essentiels du cours

- Il existe de nombreuses voies de signalisation intracellulaire
- Ces voies contiennent ou activent des mécanismes de contrôle (négatif)
- Il existe de nombreuses relations entre toutes ces voies de signalisation
- La cellule intègre de nombreux signaux *via* un réseau intracellulaire très complexe.

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.