



Faculté de médecine. Dr A. Benattalah  
Année 2021/2022

module Biochimie clinique

## GENERALITES sur LES HORMONES

### I/PRINCIPES GENERAUX DE LA SIGNALISATION CELLULAIRES :

aucune cellule de l'organisme ne fonctionne de manière indépendante.

La communication entre les cellules est indispensable dans le but de coordonner les activités au sein d'un organisme pluricellulaire.

Les échanges d'informations, font intervenir des molécules de signalisation qui fonctionnent pour contrôler la croissance, la différenciation cellulaire, les métabolismes intra cellulaires, la synthèse et l'adressage des protéines et la composition des liquides intra et extracellulaires.

### II/ NOTIONS d'hormones (molécules informationnelles) :

#### 1-DEFINITION :

molécules informationnelles définies comme étant un corps chimique produit par une cellule vivante pour transmettre un signal à une autre cellule qui reçoit ce signal par une structure spécifique.

Les molécules de signalisation sont classées en fonction du système auquel elles appartiennent.

- \* Les messagers intercellulaires du système immunitaire sont appelées **cytokines**
- \* Les messagers intercellulaires qui provoquent la multiplication et la différenciation cellulaire sont appelés **facteurs de croissance**
- \* Les messagers endocriniens sont appelés **hormones**

\* Les messagers appartenant au système nerveux central sont appelés **neurotransm etteurs**

**2-MODALITES de COMMUNICATION :** représentent un critère de classification des molécules informationnelles. Ces molécules de signalisation agissent à des distances variables.

- **sécrétion endocrine :** synthétisées par des cellules endocrines, ces molécules sont libérées dans la circulation pour atteindre leurs cellules cibles qui sont éloignées.

- Sécrétion paracrine : les molécules de signalisation émises par une cellule, agissent sur une autre cellule adjacente.

- Sécrétion autocrine : la molécule de signalisation émise et fixée sur la même cellule.

Une même cellule peut recevoir plusieurs molécules de signalisation, la réponse intracellulaire à la molécule de signalisation est soit cytoplasmique, soit nucléaire.

Il arrive qu'une même molécule de signalisation au niveau de la cellule cible possède les deux types de réponse enchevêtrée

Toutes les molécules de signalisation transmettent des informations qui peuvent être classées en 6 types d'ordre. Ces 6 ordres sont classés par 2.

Il existe donc 3 voies contenant 2 ordres opposés :

- 1ère voie : la voie de la prolifération : ordre de prolifération, ordre de différenciation

- 2ème voie : la voie de la motilité : l'adhésion, la migration

- 3ème voie : voie de la survie : la survie, la mort cellulaire.

**Ces 3 voies servent de support à l'oncogenèse.**

La réponse cellulaire est contrôlée : lorsque la cellule a assuré ses besoins, la signalisation s'arrête.

**Ces voies et ordres constituent l'organisation et l'intégration de la signalisation extracellulaire avec la signalisation intracellulaire.**

### **3- CLASSIFICATION CHIMIQUE DES HORMONES ET METABOLISME**

Les hormones sont classées en 3 groupes :

- Les hormones dérivées d'acides aminés : telle que les hormones thyroïdiennes, les catécholamines et indolamines, provenant de la tyrosine et tryptophane. Sont peu solubles dans l'eau.

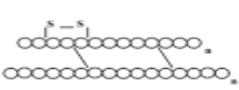
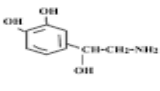
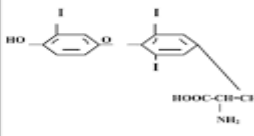
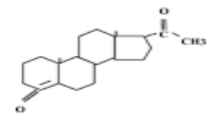
- Hormones stéroïdiennes : ont comme précurseur le cholestérol (27 carbones)

Sont insolubles dans l'eau (nécessitent un transporteur dans la circulation), traversent la membrane directement.

Classées en fonction du nombre de carbone : 21 C (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, et progestérone), 18 C (œstrogènes), et 19 C (androgènes). Chaque hormone est synthétisée par une glande endocrine particulière, la synthèse se fait toujours dans l'ordre 27 C → 21 C → 19 C → 18 C (filiation)



●Hormones protéiques : hormones peptidiques, polypeptidiques et des protéines de différente structure.

	HORMONES PEPTIDIQUES (POLYMERES D'ACIDES AMINES)	HORMONES AMINES (DÉRIVES DE LA TYROSINE)		HORMONES STEROÏDES (DÉRIVES DU CHOLESTEROL)
FORMULE CHIMIQUE	○ ACIDE AMINE \ PONT S-S  INSULINE	 NORADRENALINE	 TRIODOOTHYRONINE T3	 PROGESTERONE
EXEMPLES D'HORMONES (H.)	Insuline, glucagon, Hormones hypothalamo-hypophysaires	Catécholamines (adrénaline, noradrénaline)	Hormones thyroïdienne (T3 et T4)	Testostérone, cortisol Progéstérone, oestrogène
POLARITE	polaire	polaire (OH)	apolaire (cycles apolaire et peu de OH)	apolaire
COMPORTEMENT DANS LE PLASMA (90% D'EAU)	Solubles (hydrosoluble)		insoluble (hydroinsoluble) car lipophile	
MODE DE TRANSPORT DANS LE PLASMA	Transport en solution dans le plasma, état libre		Transport lié à une protéine plasmatique	
LOCALISATION RECEPTEUR DE L'HORMONE	Récepteur membranaire		Récepteur intracellulaire (cytosolique ou nucléaire)	
H. PENETRANT DANS LE CYTOPLASME OUI /NON	Ne pénètre pas dans le cytoplasme		Pénètre dans le cytoplasme	

**4- TRANSPORT et DEMI-VIE:** les hormones protéiques ne nécessitent pas de transporteurs (molécules hydrosolubles) avec une demi-vie courte (qlques mn). Agissent à très faible concentration.

Les hormones stéroïdes, insolubles dans le plasma, devront se fixer à une protéine de transport, spécifique telle des globulines ou non spécifique telle que l'albumine pour être véhiculés dans le sang. Pour pouvoir agir, l'hormone devra être libre pour pénétrer dans la cellule. Les protéines porteuses libèrent l'hormone de façon à ce que le rapport plasmatique concentration de l'hormone liée/ la concentration de l'hormone libre reste constant. Donc non seulement la quantité d'hormone mais aussi la quantité de transporteur définira le niveau de réaction cellulaire puisqu'une modulation de la concentration du transporteur modifiera le taux d'une hormone libre.

**5- REGULATION de la SECRETION HORMONALE :** moyen d'ajustement continu de la réponse de la cellule cible aux hormones par rapport aux besoins cellulaires, il se fait au niveau :

- de l'axe de biosynthèse
- du stockage
- de la sécrétion
- supérieur du système nerveux central.

**6- RYTHME de SECRETION DES HORMONES :** diffère d'une hormone à une autre et la majorité est sécrétée selon le mode circadien à l'exception des œstrogènes et de la progestérone dont le mode de sécrétion est rythmique.

## 7- DESTINEES des HORMONES : -interaction avec la cellule cible

- transformation par le foie.

– filtration par le rein et élimination dans les urines.

### III/MECANISMES DE L'ACTION HORMONALE :

bien que les principales hormones atteignent presque tous les tissus par la circulation sanguine, leur influence ne s'exerce pas sur toutes les cellules, mais seulement sur certaines d'entre elles, qu'on appelle **cellules cibles**. Ces dernières sont dotées de structures de nature protéique localisées à leur surface ou à l'intérieur permettant l'interaction de l'hormone avec la cellule qu'on appelle **récepteur**. Les hormones agissent sur les cellules cibles en modifiant leur activité, c'est-à-dire en accélérant ou en ralentissant leurs processus normaux.

La réponse particulière suscitée par l'hormone est fonction du type de cellule cible.

En général, un stimulus hormonal produit au moins un des effets suivants :

1. Synthèse de protéines ou de molécules régulatrices (enzymes) dans la cellule.
2. Activation ou désactivation d'enzymes.
3. Déclenchement de l'activité sécrétrice.
4. Stimulation de la mitose et de la méiose.

La communication entre hormone et la cellule cible dépend de la nature chimique de l'hormone et de la situation du récepteur cellulaire.

**A) Les hormones hydrosolubles** se fixent sur un **récepteur membranaire** capable de les reconnaître à l'extérieur de la cellule. Quel que soit le mécanisme de transduction, - le récepteur membranaire est formé de 3 parties : \* domaine N terminal (liaison de l'hormone), \* un domaine transmembranaire (transfert de l'information) \* un domaine intracellulaire C terminal incriminé dans la régulation du récepteur.

Il existe deux mécanismes de transduction :

- 1-les récepteurs couplés à une enzyme (effecteur) par l'intermédiaire des protéines G ( RCPG ou récepteur 7TMB) ;
- 2-les récepteurs qui portent une activité enzymatique dans leur domaine cytosolique ou récepteur-enzyme

**B) Les hormones lipophiles** : ont toutes un **récepteur intracellulaire** principalement nucléaire.

Le résultat de l'interaction H.R est la **transcription** de gène spécifique.

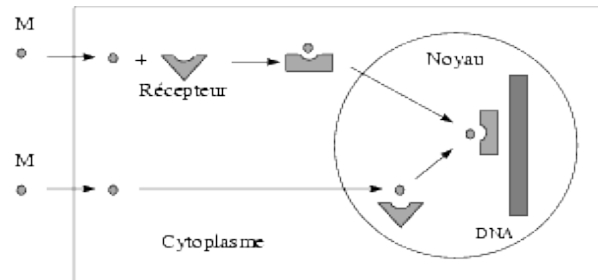
Des facteurs intermédiaires sont quelques fois nécessaires à cette activation de la transcription.

Les récepteurs nucléaires sont classés en 3 groupes :

- NR3** : regroupent les récepteurs des hormones stéroïdiennes (ER $\alpha$  et ER $\beta$  pour les œstrogènes, PR (progestérone) MR (minéralocorticoïdes), GR (glucocorticoïdes) sont les plus étudiés
- NR1** : regroupent les hormones thyroïdiennes (TR $\alpha$  et  $\beta$ ), vit D (VDR) et acide rétinoïque (RAR)

-NR2 : dérivés d'acide rétinoïque

En l'absence d'hormone, le récepteur est associé dans le cytoplasme à des molécules particulières appelées protéines **HSP 90** dont le rôle est de protéger le récepteur de la dégradation protéique,



maintient le récepteur dans l'état inactif

### 1/ Récepteurs couplés à des protéines G-système RCPG et seconds messagers :

Le plus important des récepteurs, 1000 gènes codant pour les RCPG dans le génome humain, impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires essentielles, cibles pharmacologiques d'intérêt majeur ( plus de 30% des médicaments exercent leur action en modulant l'activité RCPG).

Le fonctionnement de ces récepteurs entraîne l'activation des protéines G, qui à leur tour activent des effecteurs enzymes, qui produisent des seconds messagers qui exercent des fonctions différentes qui constituent la réponse cellulaire. Ils interviennent dans les réponses cellulaires aux hormones et aux neurotransmetteurs dans les processus hormonaux (parmi ces récepteurs : R FSH, LH, TSH, prostaglandine, acétylcholine, sérotonine, prostaglandines et leucotriènes...) processus de la vision, de l'olfaction, du goût, toucher(signaux externes)

**Structure des RCPG:** est constitué de 7 domaines transmembranaires, 3 boucles extracellulaires E1, E2, E3 et 3 boucles intracellulaires C1, C2, C3.



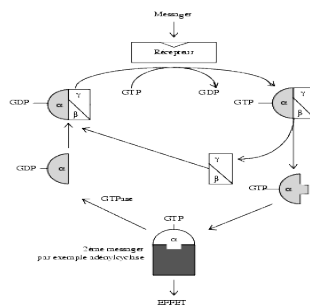
Les protéines G sont formées de 3 chaînes polypeptidiques différentes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ;  $\beta$  et  $\gamma$  sont étroitement liées. A l'état de repos (absence d'hormone), le récepteur et protéine G n'ont aucune interaction, la sous unité  $\alpha$  est liée à  $\beta \gamma$ , elle porte le GDP.

Les protéines G sont insérées dans la membrane grâce à des chaînes lipidiques liées de manière covalente à la sous unité  $\gamma$  et  $\alpha$ . Lorsque l'hormone se lie au récepteur elle entraîne un changement de conformation du récepteur, ce dernier permet la reconnaissance de la sous unité

$\alpha$  de la protéine G.

La fixation  $\alpha$ -GDP- $\beta\gamma$  entraîne la dissociation des sous unités  $\beta\gamma$  et le remplacement au niveau de la sous unité  $\alpha$  du GDP par le GTP. La sous unité  $\alpha$ -GTP se dissocie du récepteur.

L'échange GTP-GDP est réalisé grâce à un groupe de protéine les GEFs. L' $\alpha$  GTP qui s'est dissocié du récepteur activé transmet l'information à l'effecteur enzyme, elle interagit avec l'effecteur qui devient actif. L'interaction  $\alpha$ -GTP-enzyme entraîne l'activation de l'enzyme et le détachement de l' $\alpha$ -GTP qui va subir une hydrolyse enzymatique de telle sorte que le GTP soit transformé en GDP de manière à être recyclé pour former l' $\alpha$ -GDP- $\beta\gamma$  pour recevoir d'autres messagers hormonaux. L'hydrolyse du GTP au niveau de la sous unité  $\alpha$  est réalisée par des protéines enzymatiques spécifiques = (GAPS). L'effecteur est toujours enzymatique, qui est soit l'adényl cyclase (AC) ou



soit la phospholipase C (LPC)

**a) voie de l'adényl cyclase :** effecteur enzymatique le plus répandu des hormones, formée de 2 domaines membranaire et intracellulaire. L'interaction  $\alpha$ -GTP-AC correspondant à l'activation de l'enzyme, cette activation lui permet de **transformer l'ATP en AMP cyclique**.

Il y'a augmentation de la concentration intracellulaire de l'AMPc qui constitue le signal pour la réponse cellulaire au signal hormonal (**second messenger**).

L'augmentation de l'AMPc va agir sur un groupe d'enzyme PKA (protéines kinases) car leur activité est dépendante de l'AMPc. La fixation de l'AMPc au niveau des PKA est coopérative permet un résultat rapide et ample.

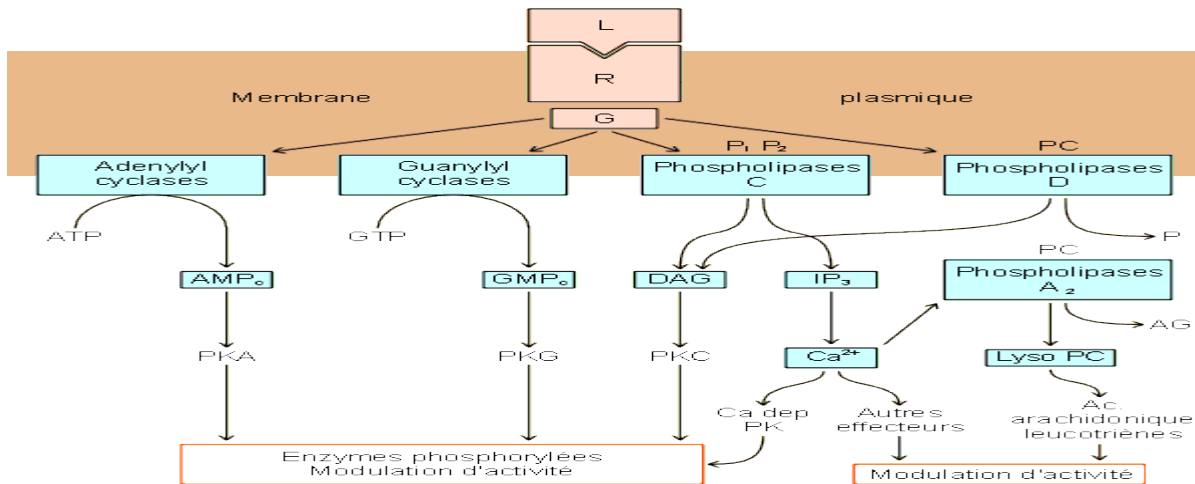
Les PKA activées vont phosphoryler les protéines cytosoliques spécifiques, ( ces protéines, forment un véritable réseau pour **relayer** le signal extracellulaire jusqu'au noyau où elles se lient à des facteurs de transcriptions et induire l'expression de gènes cibles, **transporter** le signal d'une partie à l'autre de la cellule, d'autres servent d'**adaptateurs**, **amplificateurs** ou de **transducteurs**, d'autres permettent le **regroupement** de plusieurs protéines en créant un véritable échafaudage, d'autres **modulent** l'action d'autres molécules) cette **phosphorylation représente la réponse cellulaire**.

**b) voie de la phospholipase C :** La phospholipase C scinde un phospholipide de la membrane plasmique appelé PIP2 (phosphatidyl-inositol diphosphate) en diacylglycérol (DAG) et en inositol triphosphate (IP3), Le DAG, comme l'AMPc, active une enzyme (la protéine-Kinase C) et déclenche des réactions dans la cellule cible. De plus, l'IP3 libère des ions  $Ca^{++}$  des sites de stockage

intracellulaires.

Le  $\text{Ca}^{++}$  libéré joue aussi le rôle d'un second messenger, soit en se liant à une protéine régulatrice intracellulaire appelée calmoduline. La liaison du  $\text{Ca}^{++}$  à la calmoduline active des enzymes qui amplifient la réponse cellulaire.

Les hormones reconnues pour agir sur leurs cellules cibles par l'intermédiaire du mécanisme du  $\text{PIP}_2$  comprennent : la thyroïdolibérine (TRH), l'hormone antidiurétique (ADH), la gonadolibérine (Gn-RH), l'ocytocine et l'adrénaline.



**c) Régulation des RCPG :** cette régulation est appelée mécanisme de **désensibilisation**.

Ce mécanisme fait intervenir la phosphorylation du récepteur dans sa région cytosolique (extrémité COOH) soit par des PKA ou soit par des PKC.

On trouve : ● désensibilisation homologue ou, propre : la phosphorylation est réalisée par le produit résultant de l'effecteur enzymatique (la PKA pour l'AC et la PKC pour la PLC phosphorylent le récepteur dans le cytosol). Cette phosphorylation aboutit à un changement de conformation, le récepteur est incapable de fixer l'hormone ;

$\text{RCPG} \rightarrow \text{protéine G} \rightarrow \text{AC} \rightarrow \text{PKA}$

$\text{RCPG} \rightarrow \text{protéine G} \rightarrow \text{PLC} \rightarrow \text{PKC}$

- désensibilisation hétérogène ou croisée : interconversion croisée entre les 2 protéines kinases.
- désensibilisation spécifique par la  $\beta$  ARK :  
uniquement utilisée par les récepteurs  $\beta$  adrénergiques en supplément par rapport aux 2 autres (cette voie de régulation est un mécanisme supplémentaire de protection).

## 2/RECEPTEURS à ACTIVITE ENZYME ou RECEPTEUR ENZYME :

La caractéristique de ces enzymes est de prendre en charge le message apporté par l'hormone, donc ces récepteurs vont assurer le mécanisme de transduction par l'intermédiaire de l'activité enzymatique portée par le récepteur.

Ces récepteurs sont classés en familles en fonction de l'activité enzymatique qu'ils portent :

- récepteurs à activité tyrosine kinase, famille la plus importante (RTKs )
- récepteur à activité sérine/thréonine kinase (RSTKs)
- récepteurs couplés à une activité kinase cytosolique

### a) récepteurs à activité tyrosine kinase

**INTRODUCTION** : dans cette famille on trouve les récepteurs de l'insuline des IgF1 et IgF2 (insuline like growth factor) et des hormones protéiques. On trouve aussi les récepteurs des facteurs de croissance, parmi ces derniers on trouve EGF ou HER (epidermal growth factor ou human epidermal growth factor receptor) le PDGF ( platelet denred growth factor) FGF ( fibroblast growth factor) NGF (nerve growth factor) et HGF ( hépatocyte GF). Tous ces facteurs stimulent la **prolifération cellulaire**.

Les RTKS présentent 3 caractéristiques :

- **Structure** : tous les RTKS possèdent un domaine extracellulaire qui fixe un ligand ( hormone ou FG), un domaine transmembranaire formé par l'hélice  $\alpha$  et un domaine cytosolique qui porte 2 régions : **une région régulatrice** responsable de l'autophosphorylation et une **région catalytique** qui porte l'activité tyrosine kinase ;
- **le mécanisme de transduction** est assuré grâce à l'activité tyrosine kinase ;
- **les RTKS possèdent** un niveau double d'activation avec une réponse cytosolique métabolique et une réponse nucléaire mitotique.

La fixation du ligand entraîne une transconformation du domaine extracellulaire du récepteur qui provoque l'association entre 2 récepteurs voisins (dimérisation des récepteurs), qui provoque l'interaction des régions régulatrices, qui entraîne l'autophosphorylation (fixation ATP sans intervention d'enzymes), L'activité tyrosine kinase est alors stimulée.

L'ensemble (site PH et activité TK) vont s'exercer sur des molécules cytosoliques spécifiques possédant des caractéristiques structurales spécifiques. Ces molécules cytosoliques seront les molécules signal qui vont permettre l'organisation de la réponse cellulaire. Les caractéristiques structurales sont : les domaines SH qui permettent l'interaction avec les tyrosines phosphorylées,



les domaines PTB (phosphotyrosine binding) qui permettent l'interaction avec les sites de liaison de l'ATP et les tyrosines phosphorylées et le motif PH qui s'associe à des lipides membranaires ce qui entraîne l'incorporation de protéines particulières dans la membrane.

La réponse cellulaire induite par ces molécules cytosoliques est organisée par l'intermédiaire de 3 voies :

- voie de la MAPK (mitogen activated pr kinase)
- voie de la PI3K (phosphatidyl inositol-3-kinase)
- voie de la PLC $\gamma$  ( phospholipase C  $\gamma$ )

Le type et le degré **d'activation** de chacune de ces voies, donc le résultat final de la réponse cellulaire, dépend à la fois du ligand et du dimère concerné.

RTK activé → transconformation → dimérisation des récepteurs → interaction des domaines cytosoliques → [ autophosphorylation → stimulation de l'activité TK ] → phosphorylation de protéines cytosoliques à motifs particuliers ( SH2, SH3, PFB et PH)

\* VOIE de la MAPK : cette voie régule les fonctions de **croissance et de différenciation**. Elle est organisée en 3 niveaux de phosphorylation qui agissent séquentiellement :

**RTK activé** → GRB2 → SOS ↔ RaSi → RaSa → RAF → MAK, MAPKK, MAP2k → MAPK ou ERK → noyau → prolifération, différenciation et croissance cellulaire.

Dans cette voie la protéine cytosolique spécifique : GRB2 (growth factor recep bound proteine 2), elle interagit par son domaine SH2 avec le récepteur actif et par son domaine SH3 avec une protéine cytosolique spécifique appelée « SOS » (son of sevenless). L'interaction GRB-SOS déclenche une activité particulière de la protéine SOS qui est une activité GEF.

La protéine SOS se rapproche d'une protéine cytosolique appelée RAS (rat sarcoma) qui est sous forme inactive (fixe le GDP) L'interaction SOS-RAS provoque le remplacement du GDP par le GTP, la protéine RAS devient active.

Il existe 3 protéines RAS appelées « KRAS », « HRAS » et « NRAS ».

La RAS va déclencher une cascade de phosphorylation : 1<sup>er</sup> niveau de phosphorylation : interaction avec une autre protéine cytosolique appelée RAF ( rapidly accelerated fibrosarcoma) qui existe sous 2 formes : A et B.

2<sup>ème</sup> niveau de phosphorylation : RAF phosphoryle la MAK ( MAPKK, MAP2K ou MEK)

3<sup>ème</sup> niveau de phosphorylation : MEK va phosphoryler la MAPK ou ERK, la MAPK, une fois phosphorylée, gagne le noyau où elle exerce 2 actions :

- elle provoque la transcription d'un facteur de transcription appelé « c-Fos » ce dernier provoque la transcription de gènes intervenant dans le cycle cellulaire ;
- elle va phosphoryler 2 facteurs de transcription appelés « TCF » (ternary complex factor) et « SRF » . Ces 2 facteurs de transcription phosphorylés vont activer la transcription de protéines

impliquées dans la prolifération cellulaire.

La RAS possède une activité GTPasique qui lui permet de retourner vers la forme inactive. Les mutations de RAS sont retrouvées dans de nombreux cancers (90% cancer pancréas et 40% cancer colon). Les mutations retrouvées siègent au niveau de la région qui porte l'activité GTPasique, donc la RAS est incapable d'hydrolyser le GTP en GDP, elle est activée

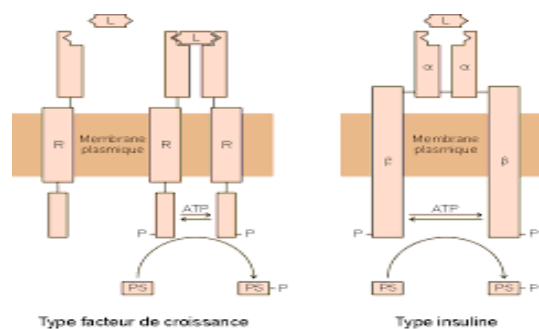
\*Voie de la PI3K : cette voie se fait parallèlement à la voie MAPK. Elle fait intervenir également des protéines cytosoliques qui reconnaissent les sites de liaisons de l'ATP ou les tyrosines phosphorylées du récepteur actif. Cette voie aboutit à la transcription de gènes impliqués dans la survie cellulaire.

La molécule cytosolique la plus importante de cette voie est la PI3K formée de 2 sous unités :  
1 régulatrice (p85) et 1 sous unité catalytique (p110)

RTK active → p85 → p110 → PIP2 → PIP3 → PDK → PKB → mTOR → survie

Lorsque le récepteur est activé, la sous unité p85 qui possède un domaine SH2 interagit avec les sites de phosphorylation des tyrosines. Cette interaction déclenche l'activation de l'activité catalytique de la sous unité p110. La p110 active interagit sur les lipides membranaires le PIP2 et le transforme en PIP3, c'est le phosphore en position 3 qui est reconnu par des protéines cytosoliques spécifiques possédant un domaine PH, parmi ces protéines cytosoliques à domaine PH, on trouve en particulier la PDK (3-phospho inositide-dépendante kinase), celle-ci devient active, elle exerce son action sur la PKC et sur PKB ou AKT. La protéine AKT va phosphoryler à son tour des protéines qui orientent la cellule vers la survie, en particulier la protéine Mtor dont les actions ont pour résultats l'augmentation de la synthèse protéique, la stimulation de l'angiogénèse et donc la croissance cellulaire.

La régulation de cette voie se fait grâce à une enzyme qui est une phosphatase qui hydrolyse le groupement ph en position 3, cette enzyme est appelée PTEN : régulateur de la voie PI3K.



### APPLICATION AU RECEPTEUR DE L'INSULINE :

Le récepteur de l'insuline est formé de 2 sous unités  $\alpha$  extracellulaires et 2 sous unités  $\beta$  intracellulaires responsable de la transduction du signal.

La fixation de l'insuline sur son récepteur entraîne la dimérisation des récepteurs, la transconformation et l'interaction des domaines cytosoliques avec autophosphorylation et

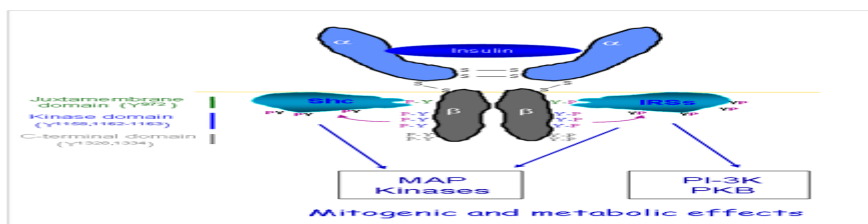
stimulation de l'activité tyrosine kinase.

Les protéines cytosoliques les plus importantes qui interagissent avec le récepteur activé sont appelées IRs qui possèdent un domaine PTB. L'interaction IRs-récepteur activé entraîne la phosphorylation des IRs. Cette phosphorylation va constituer des messages et le recrutement d'autres protéines cytosoliques spécifiques.

AS160 ← PKB ← PDK ← PIP3 ← PIP3K ← RTK IRs activé → GRB2 → SOS → RAS → Raf → MEK → ERK → noyau → prolifération

### EFFETS METABOLIQUES de L'INSULINE :

- Translocation des GLUT4 : AS 160 (AKT substrat 160 KDA) localisé dans la membrane des vésicules intracellulaires, contient les GLUT4 un inhibiteur de la translocation. La phosphorylation de AS160 par AKT lève l'inhibition, ce qui permet la translocation des transporteurs vers la membrane.
- Synthèse du glycogène : AKT va phosphoryler la GSK (glycogène synthase kinase), ce qui entraîne l'activation de la GSK et donc l'activation de la glycogène synthase. AKT lève l'inhibition de la GSK qui lève l'inhibition de la glycogène synthase
- Inhibition de la néoglucogenèse : les 2 enzymes les plus importantes de la néoglucogenèse sont la PEP carboxykinase et la G6Pase. La transcription de leurs 2 gènes est régulée par le facteur de transcription FOXO1 (forkhead Box O1), qui est dans le noyau et qui est actif lorsqu'il est phosphorylé. La phosphorylation de Fox O1 par AKT fait migrer ce dernier dans le cytosol, il n'y a plus de transcription des enzymes et il y'a arrêt de la néoglucogenèse ;
- Lipogenèse : l'acétyl-COA est le précurseur des acides gras. Deux enzymes permettent la synthèse des ac gras l'acétyl-COA carboxylase et l'ac gras synthase. La transcription de 2 enzymes est stimulée par un facteur de transcription le SREBP (stérol regulatory élément-binding protein). L'action de Mtor sur ce facteur de transcription (phosphorylation) permet à ce facteur de migrer dans le noyau et d'activer la transcription des enzymes.



#### **IV/PERTURBATION de LA SIGNALISATION et PATHOLOGIE ENDOCRINIENNE :**

La signalisation hormonale est régie par un grand nombre de molécules permettant la réalisation des étapes pré, transduction et post transduction du signal. Quelque soit l'atteinte des différentes molécules intervenant dans le passage du signal, la réponse cellulaire est perturbée.

#### **MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES ENDOCRINOPATHIES (de la signalisation).**

##### **A/ Insuffisance d'activité hormonale :**

**1/ Anomalie d'émission du signal de l'hormone :** - anomalies génétiques du gène de structure de l'hormone ou des régions régulatrices

- destruction des cellules productrices par : infection, inflammation, tumeur, traumatisme ou infiltration

- émission retardée du signal

**2/ Détournement/séquestration du signal :** - par des anticorps anti-signal

- par augmentation de la concentration des protéines plasmatiques de transport

**3/Anomalies de réception du signal :** - lésions importantes du tissu cible (par anomalie génétique du récepteur)

**4/ Anomalie post-récepteur :** - anomalie structurale des composants moléculaires intracellulaires de la voie de signalisation : - protéine kinase A, C

**B/ EXCES d'ACTIVITE HORMONALE :** **1/ émission trop intense du signal**

**2/ absence de liaison plasmatique :** baisse ou absence de protéines de transport

**3/ activation persistante du récepteur :** anomalie structurale du récepteur congénitale ou acquise

**4/ anomalies post-récepteur :** - anomalies structurales des protéines de couplage (Gs) provoquant leur activité permanente

- anomalie structurale du système effecteur membranaire provoquant son activation permanente (adénylate cyclase)

#### **V/CANCEROGENESE et ALTERATION de LA VOIE de SIGNALISATION**

Au niveau cellulaire, plusieurs voies de signalisation régulent la prolifération, la migration et la différenciation des différents types cellulaires. Dans une cellule saine, ces voies de signalisation sont hautement régulées par l'environnement intra et extracellulaire, et leur activation ne peut se faire que dans des conditions précises ; c'est la liaison d'un ligand extracellulaire à un récepteur membranaire qui les active. Dans la cellule tumorale, cette régulation est altérée.

La voie de signalisation RAS/MAPK constitue avec la voie PI3K/AKT une des voies de transmission du signal les mieux étudiées aboutissant après une cascade de phosphorylation successives à la mise en jeu de facteurs de transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, mais

aussi dans l'invasion et la migration cellulaire, l'angiogenèse et la survie cellulaire.

Parmi les facteurs de croissance capables d'activer cette voie sont EGFR et les autres membres de la famille HER, FGFR (fibroblast growth factor receptor) IGFR (insulineGFR) et le PDGFR (plaquette derived GFR).

La voie RAS/MAPK est anormalement activée dans de nombreux cancers dont le cancer colorectal.

L'activation anormale de l'EGFR dans les cancers : il a été démontré que l'EGFR jouait un rôle important dans la genèse de nombreux cancers épithéliaux où ce récepteur est surexprimé dans 30 à 85% des cas.

L'activation oncogénique de l'EGFR dans les cancers, peut se faire par plusieurs mécanismes :

1/ Augmentation de son expression liée à une augmentation du nombre de récepteur à la surface de la cellule. Ce mécanisme peut résulter d'une augmentation de la transcription ou d'une stabilité accrue de la protéine.

2/ Mutation du gène EGFR au niveau du domaine extracellulaire, responsable de la synthèse d'un récepteur anormal ayant perdu ce domaine, ou une mutation du domaine tyrosine kinase intracellulaire.

3/ Augmentation de la quantité de ligands de l'EGFR responsable d'une activation continue d'EGFR ;

4/ Amplification du gène EGFR.

La voie RAS/MAPK : les protéines RAS et RAF : famille des proto-oncogènes, RAS comprend 3 gènes HRAS, NRAS et KRAS, localisés à la face interne de la membrane cytoplasmique dans la bicouche lipidique par leur extrémité C-terminale.

Les protéines RAS font partie de la famille GTPases jouant un rôle dans la transmission de signaux extracellulaire vers le noyau dans la régulation de la prolifération, survie, différenciation et migration cellulaire. Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires de l'EGFR. Les protéines RAS jouent un rôle d'interrupteur au sein des voies de signalisation et oscillent entre deux états : un état actif, où elles se lient au GTP, ce qui entraîne transitoirement l'interaction de RAS avec d'autres molécules intracellulaires effectrices et l'activation de différentes voies de signalisation RAS/MAPK mais aussi PI3K/AKT, et un état inactif où elles sont liées au GDP ;

Les protéines RAS activent les protéines de la famille RAF constitués des sérines-thréonines kinases.

**ACTIVATION ANORMALE de LA VOIE RAS/MAPK dans le CANCER** : la protéine RAS est une des oncogènes les plus actives dans les cancers par la présence d'une mutation entraînant une accumulation de la forme active en rapport avec le GTP liée à l'altération de l'activité intrinsèque

GTPase. La présence d'une telle mutation est responsable d'une activation acquise de la voie RAS/MAPK en aval de l'EGFR indépendamment de la fixation du ligand à ce dernier conférant aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti EGFR.

### **V/NOTIONS SUR LA THERAPIE CIBLEE ANTICANCEREUSE :**

La chimiothérapie est une thérapie classique qui attaque toutes les cellules en division non spécifique.

**La thérapie ciblée** : une meilleure connaissance des différents partenaires des différentes voies de signalisation et des altérations oncogéniques au sein de ces voies ont conduit à identifier des cibles privilégiées pour le traitement des cancers et au développement de différentes classes de thérapies.

La thérapie ciblée : est une thérapie, dirigée contre les cibles moléculaires supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule (mécanisme intime de la cancérisation).

**CIBLES** : - voies de signalisation : blocage du ligand du récepteur membranaire, blocage du récepteur, inhibition de l'activation des tyrosines kinases

- voie de l'angiogénèse

- processus à l'origine de l'apoptose

La voie de signalisation RAS/MAPK est la voie la mieux connue et les différentes classes de thérapies ciblées développées visant à inhiber cette voie, dont les trois principales sont :

Les molécules ciblant l'interaction ligand EGFR, il s'agit des anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR (efficacité cancer colo rectal métastatique et cancers ORL.

Les molécules ciblant de façon sélective le domaine TK de l'EGFR : cancer pulmonaire et pancréas.

Les molécules ciblant des effecteurs intracellulaires de la voie RAS/MAPK (inhibiteurs de RAS/MAPK)