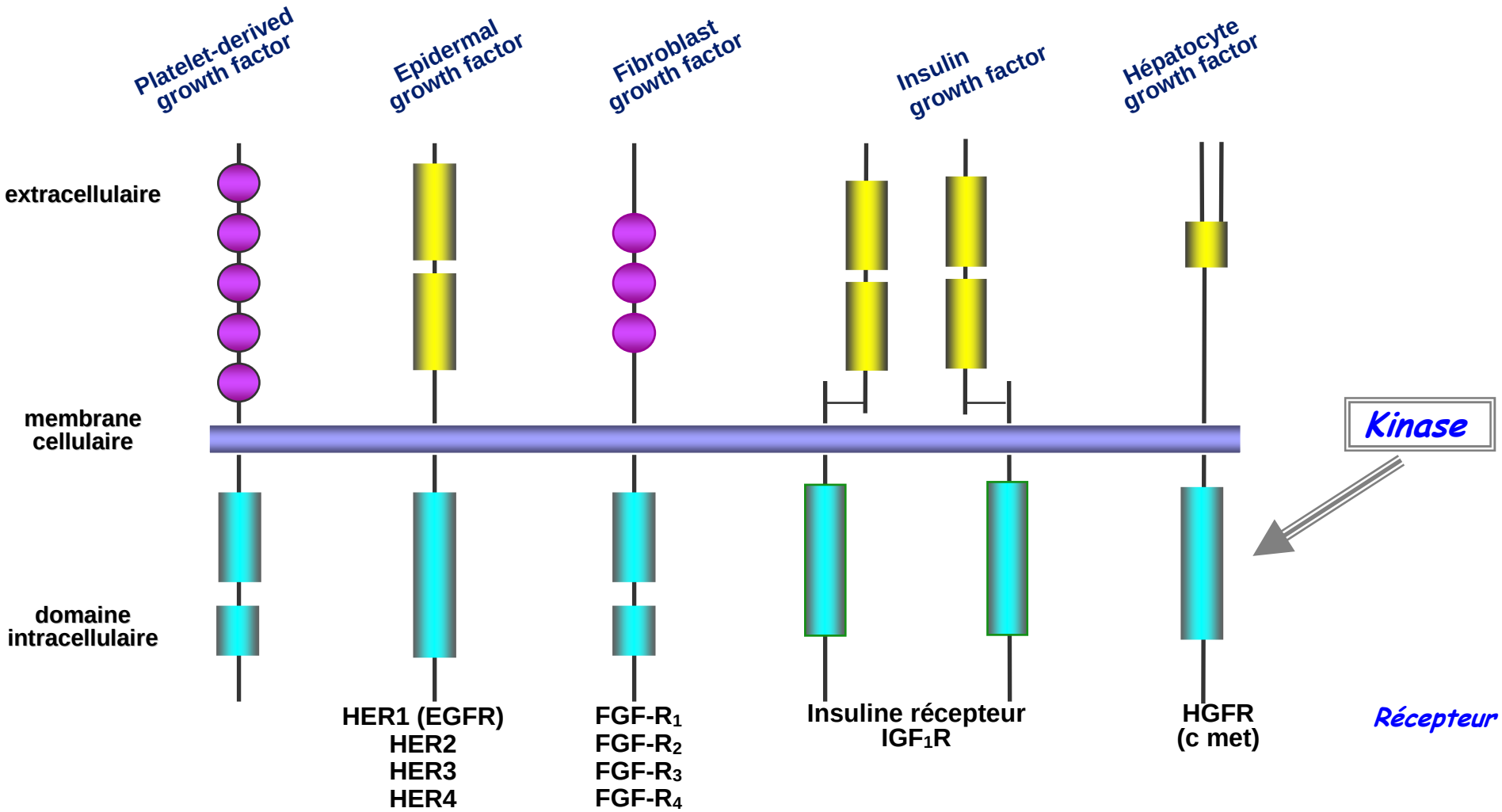
Les récepteurs à activité tyrosine kinase

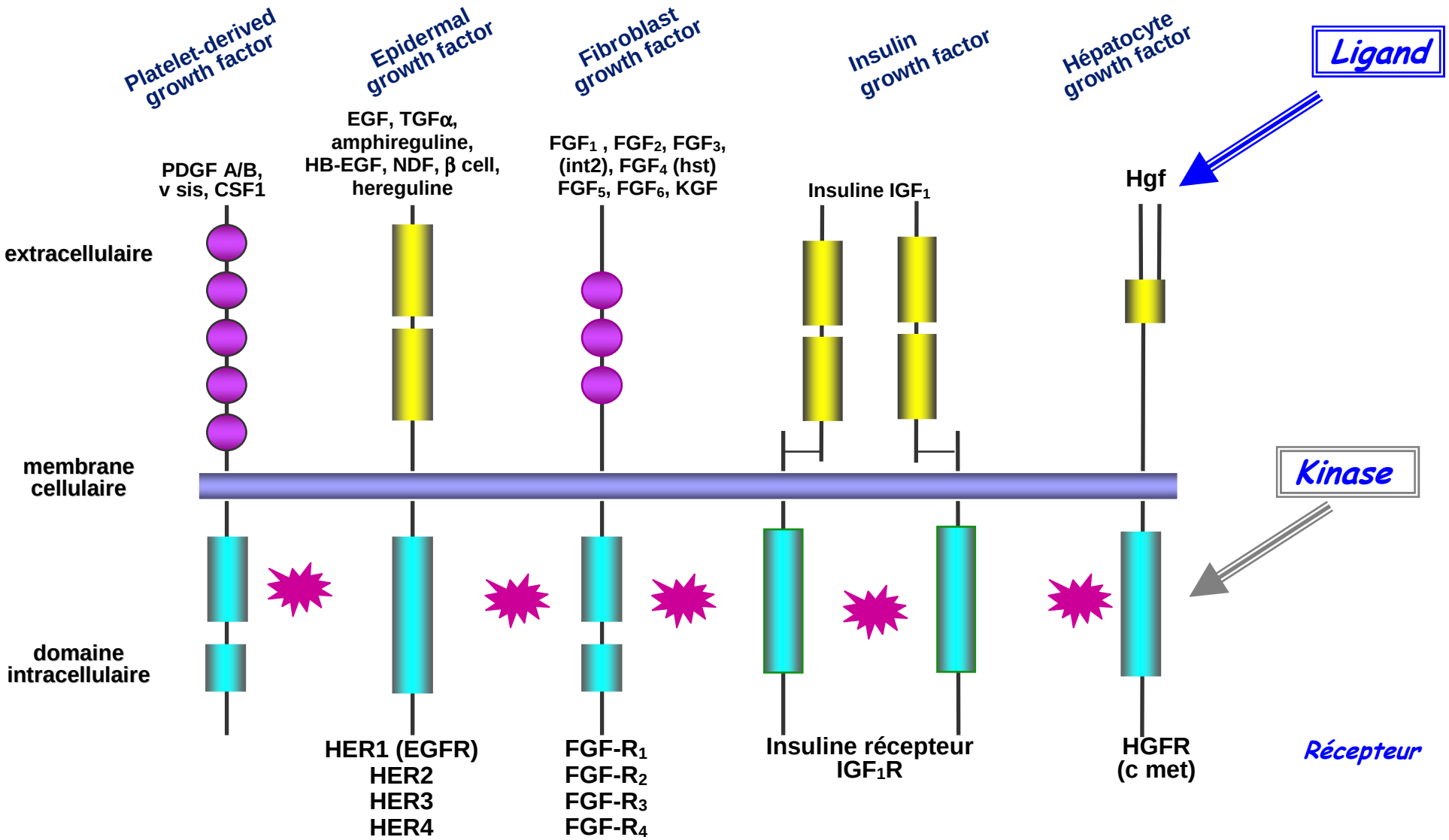
Introduction

Dr P de Cremoux
Hôpital Saint Louis, Université Paris Diderot

Récepteurs à activité tyrosine kinase

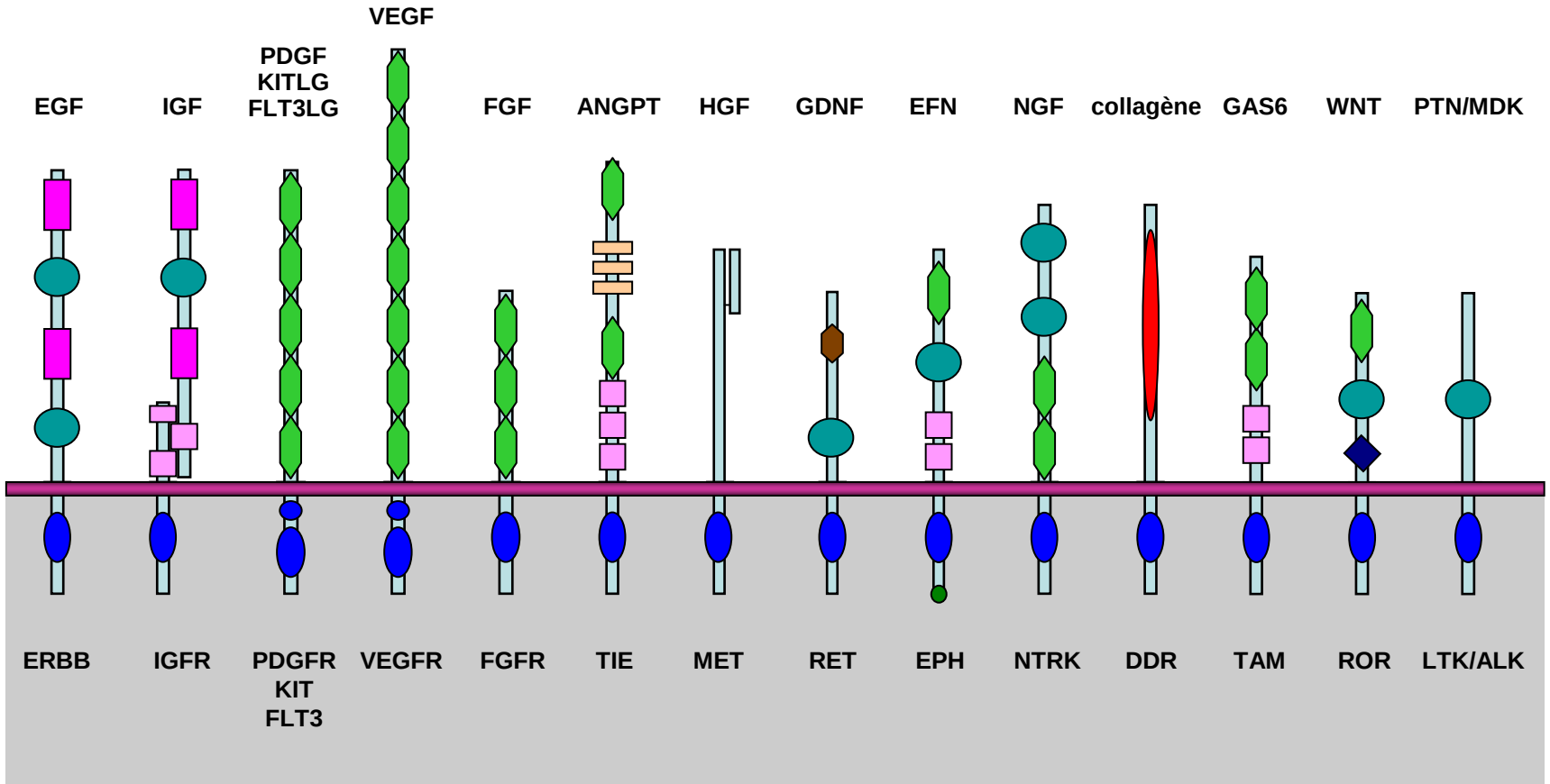


Récepteurs à activité tyrosine kinase



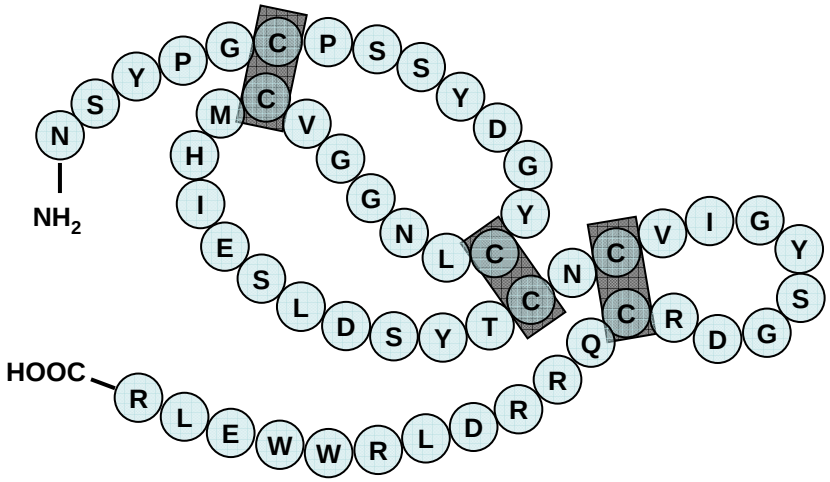
Les récepteurs et leurs ligands

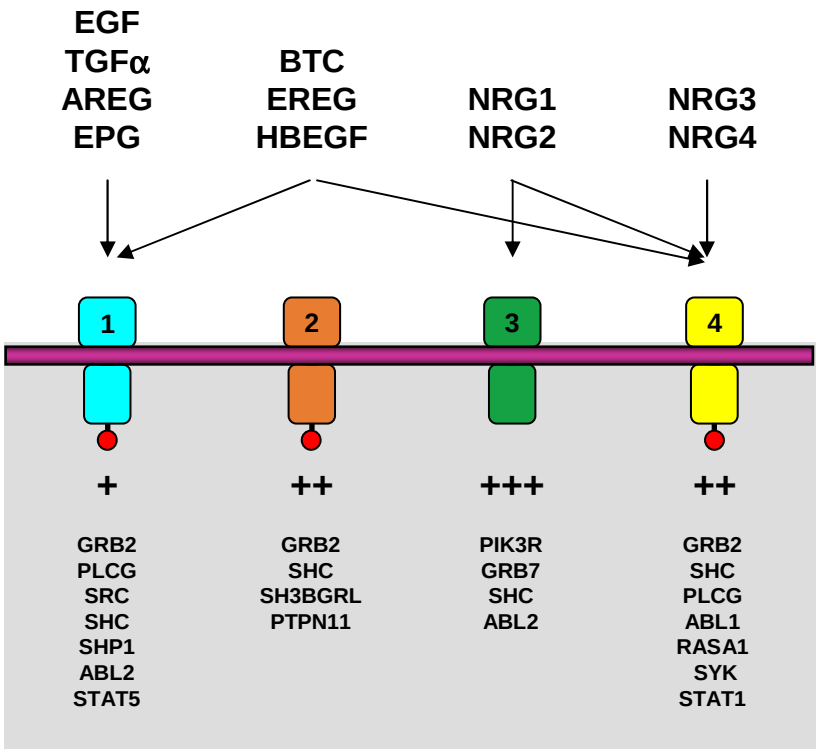
60 récepteurs répartis en une vingtaine de familles



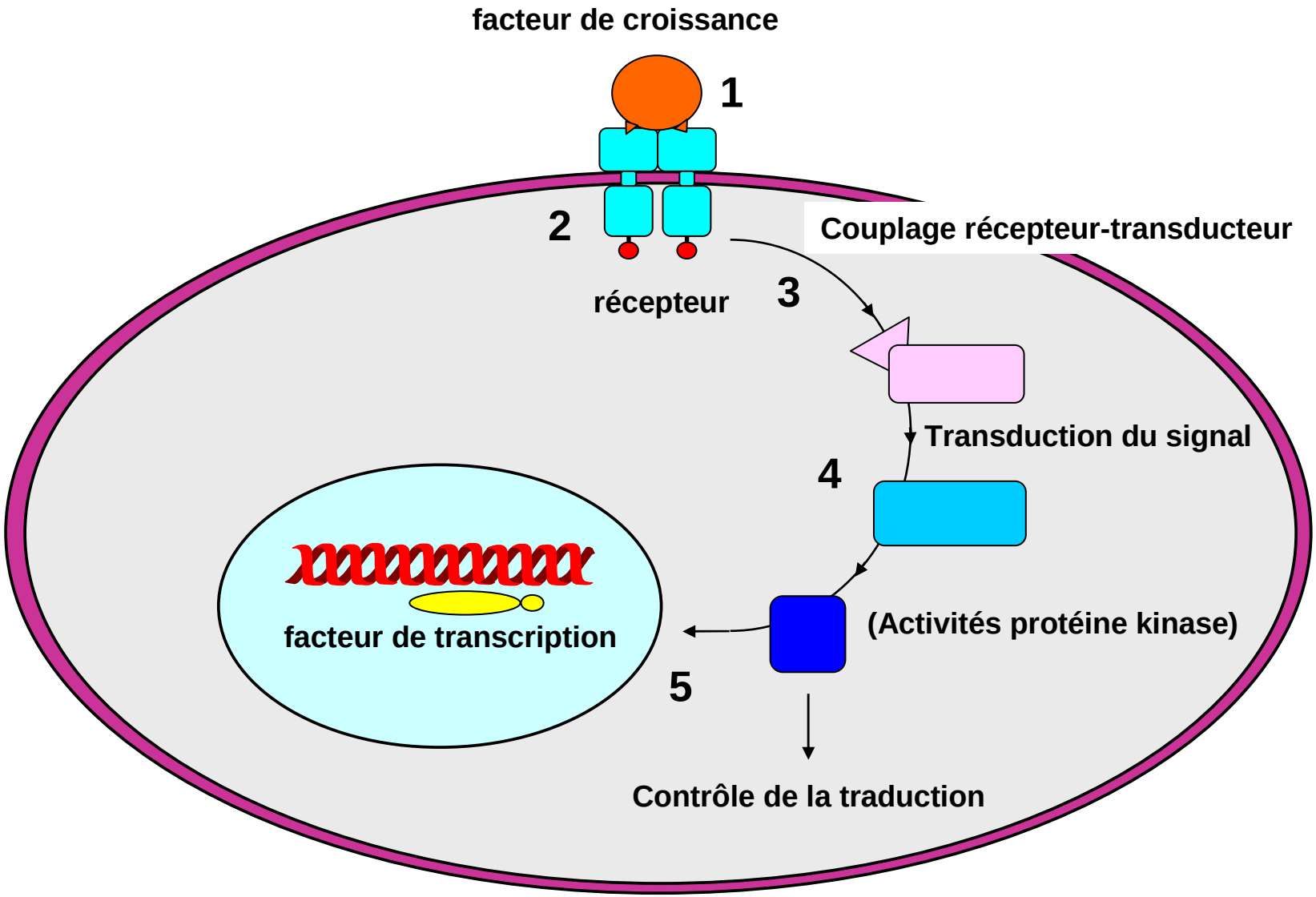
La famille erbB

11 ligands et 4 récepteurs





Transduction des récepteurs de facteurs de croissance



Signalisation intracellulaire

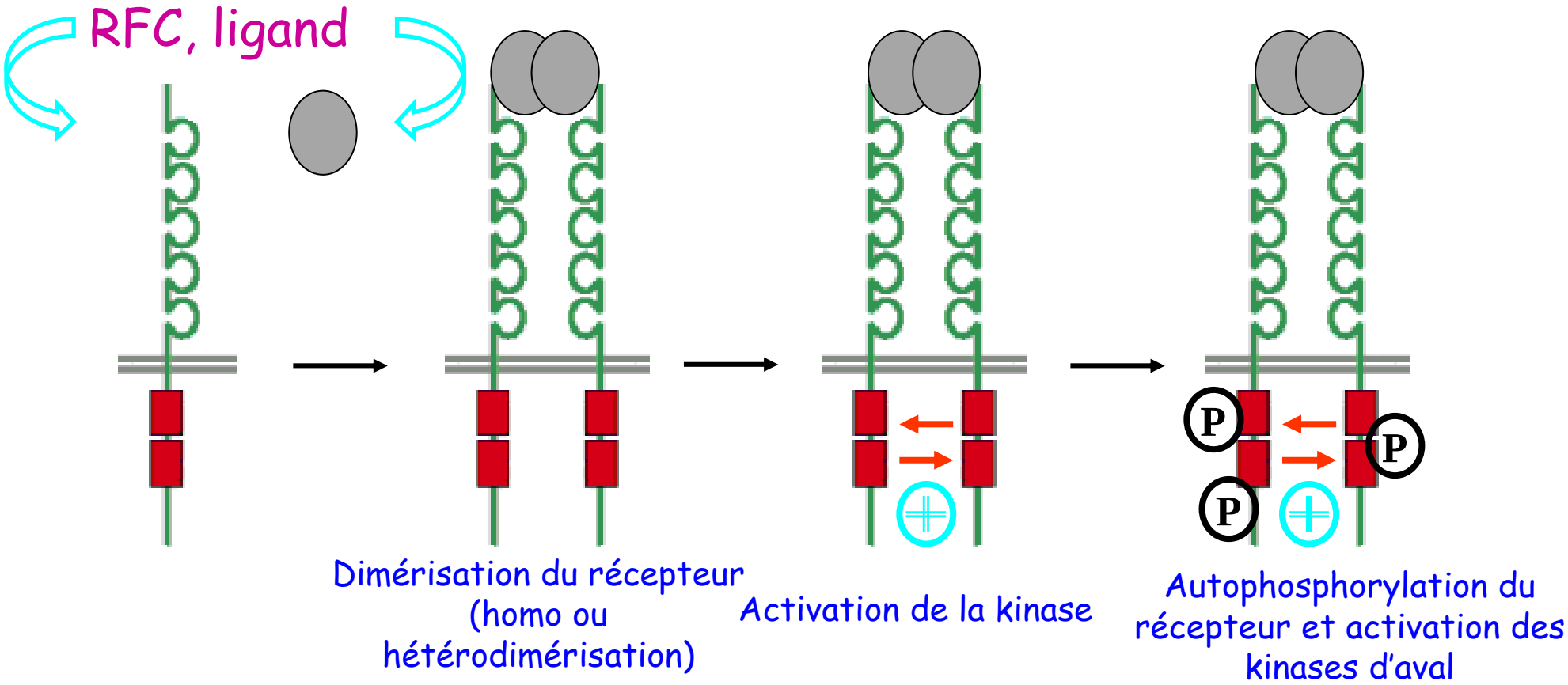
Récepteur ou protéine intracellulaire
non phosphorylés (inactifs)

KINASE
(phosphorylation)

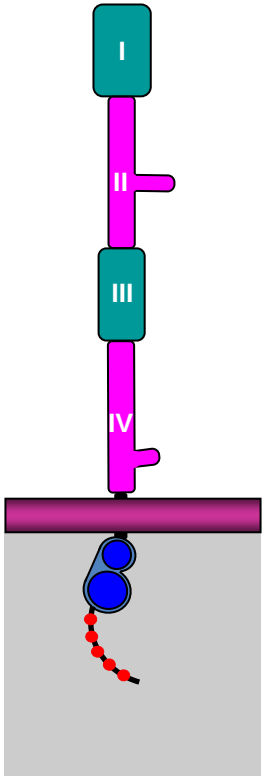
PHOSPHATASE
(dephosphorylation)

Récepteur ou protéine intracellulaire
phosphorylés (actifs)

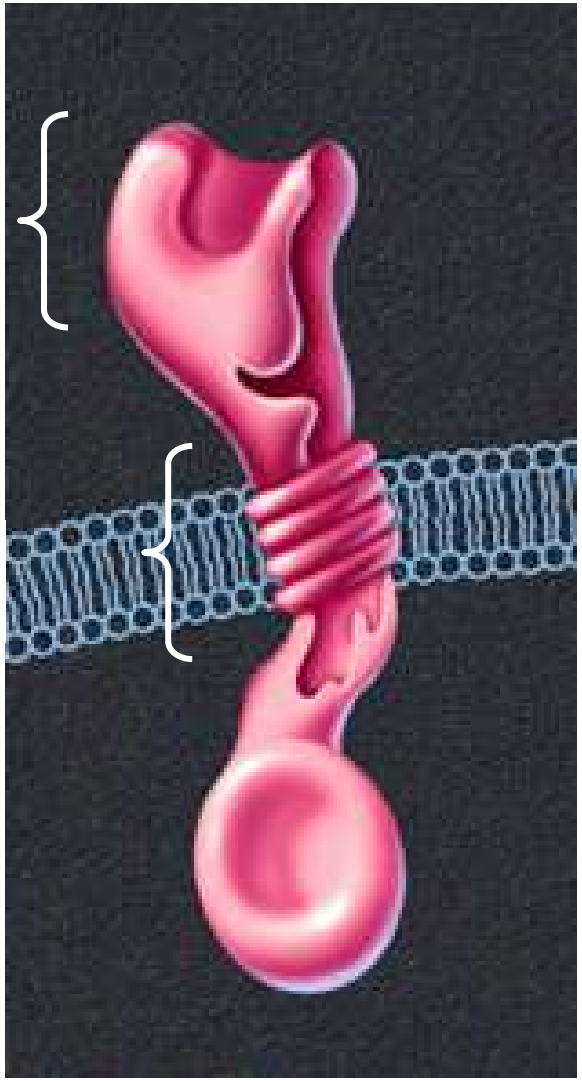
L'activation du récepteur RTK



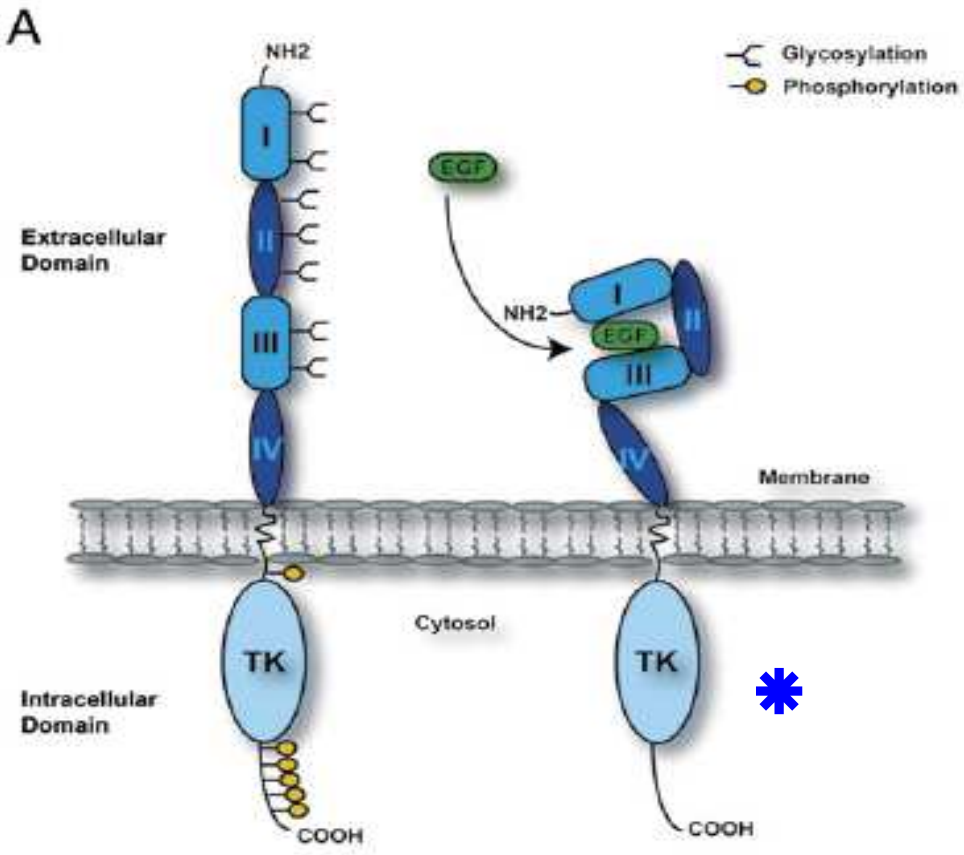
Le récepteur de l'EGF



EGFR

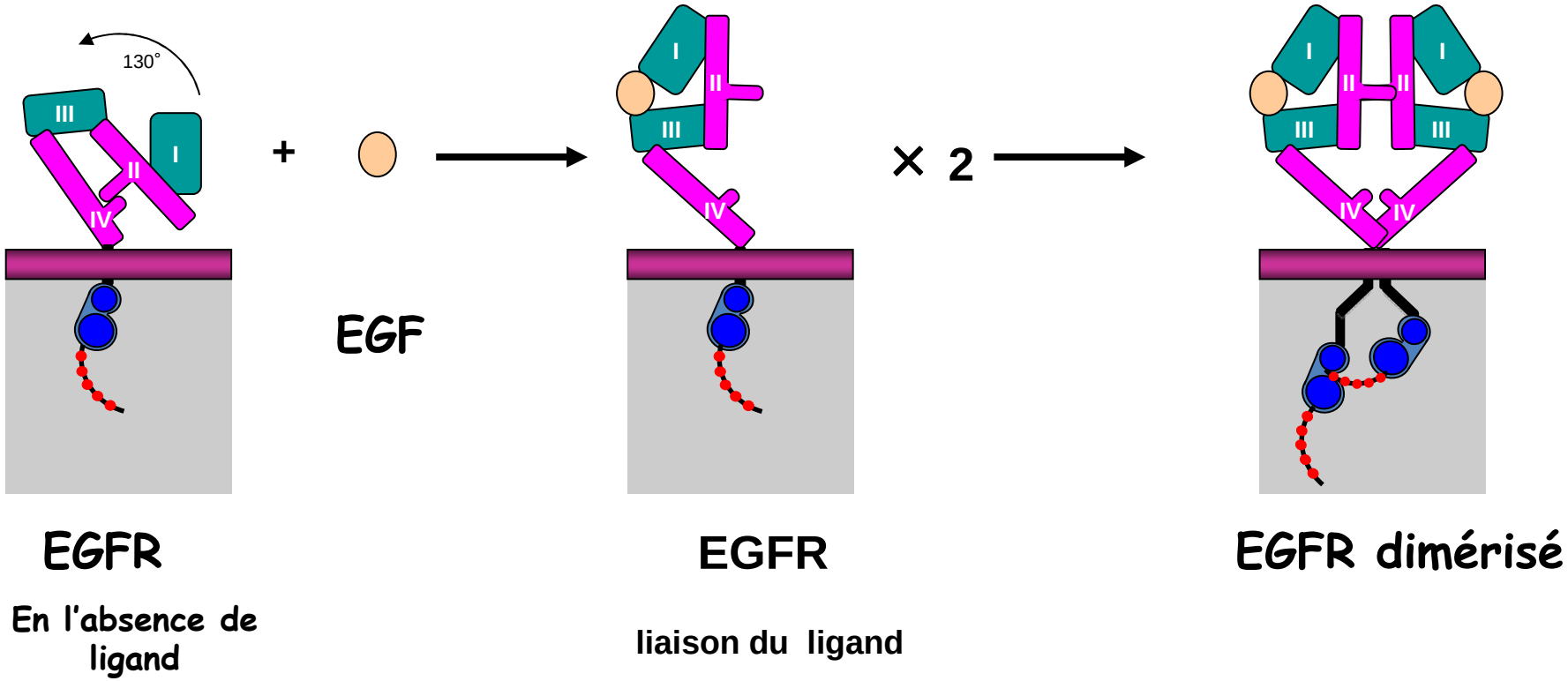


EGFR

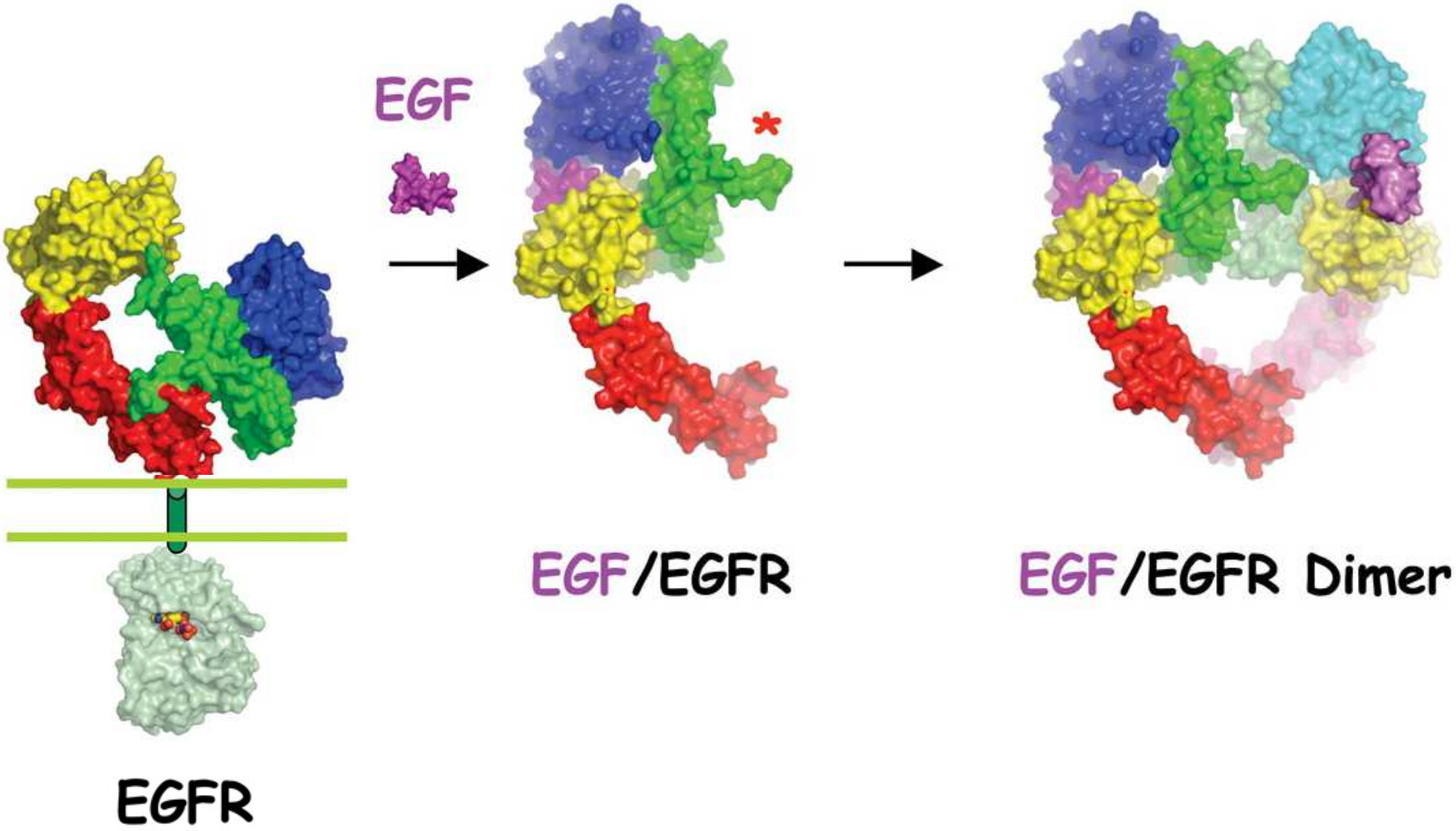


Zandi et al, 2007

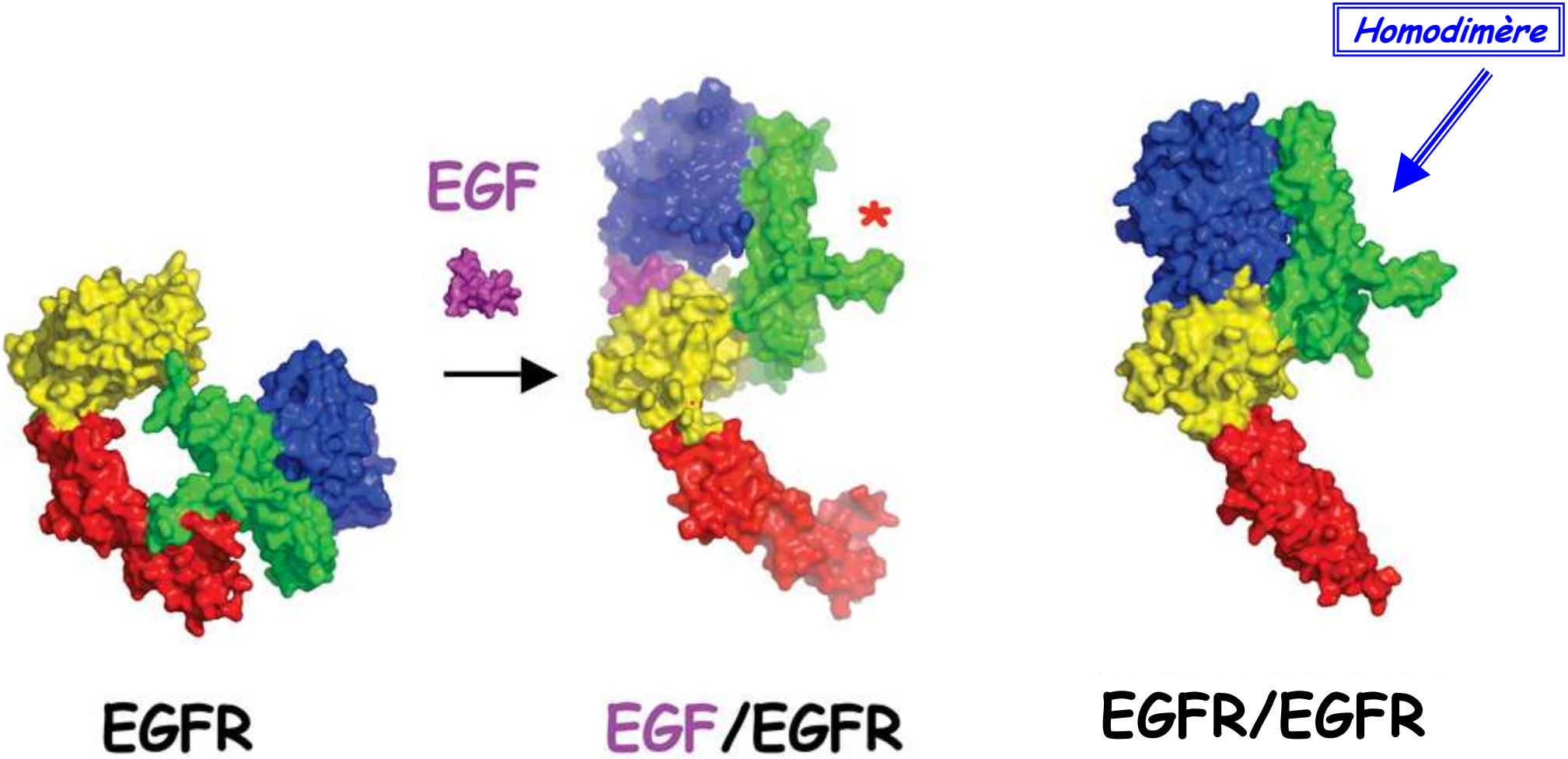
L'activation des récepteurs ErbB



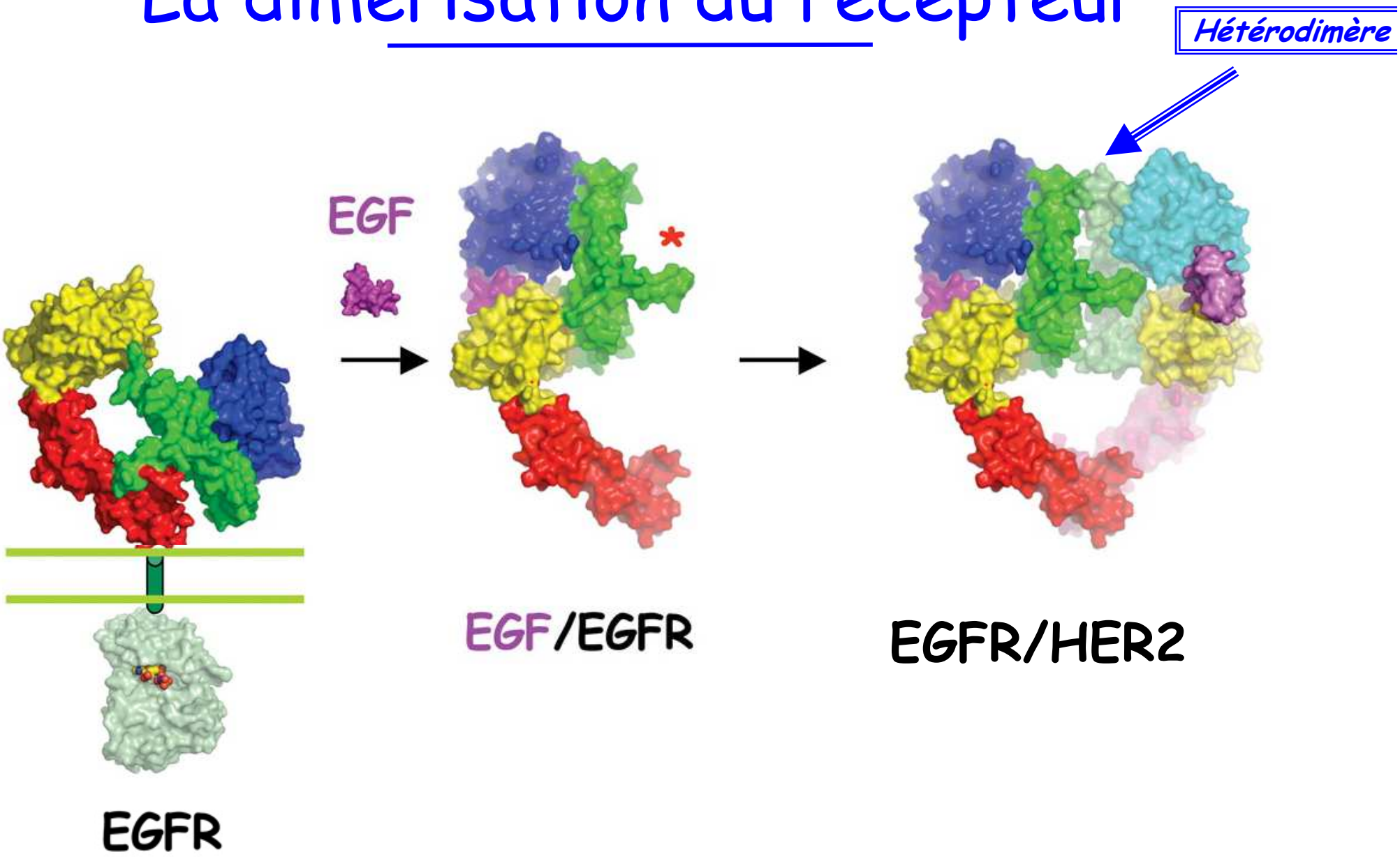
La dimérisation du récepteur



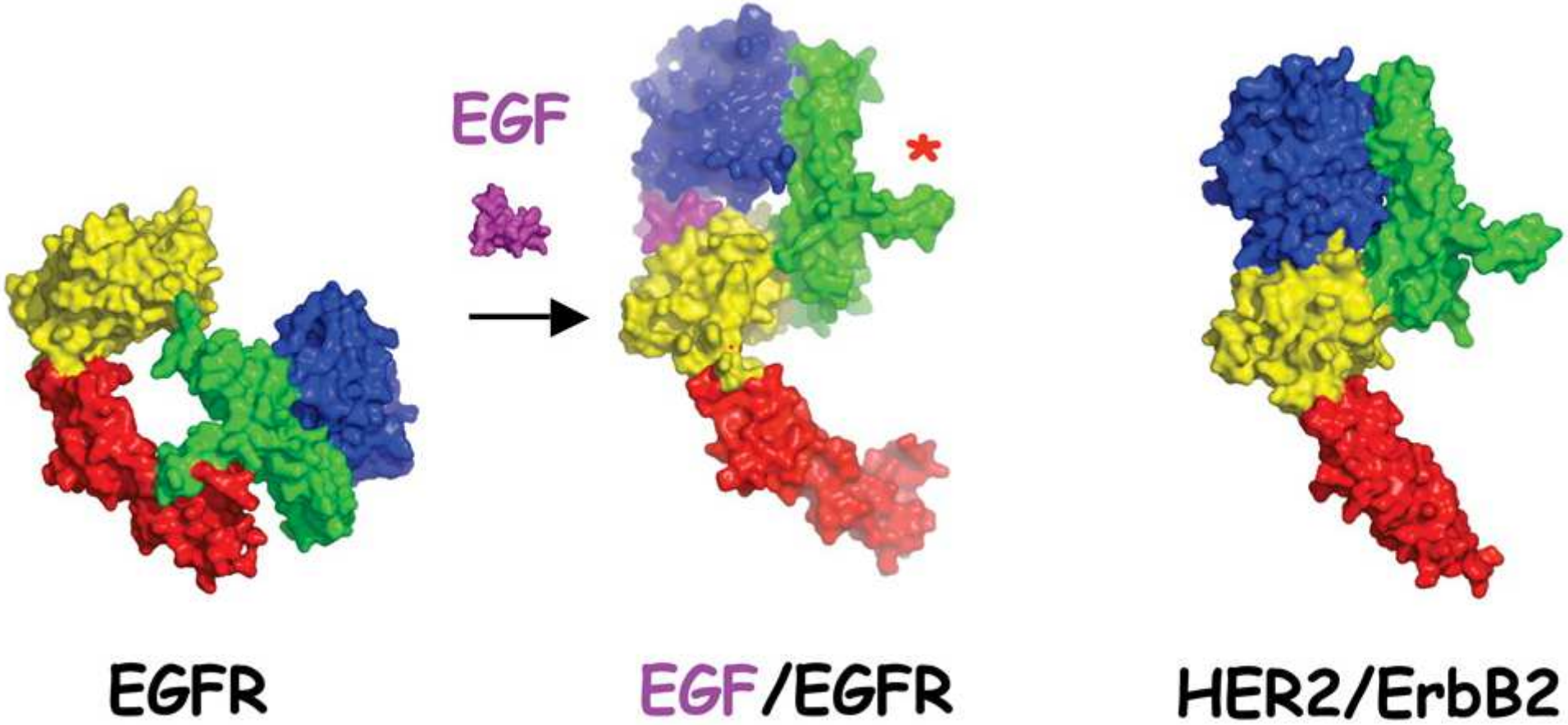
La dimérisation du récepteur …



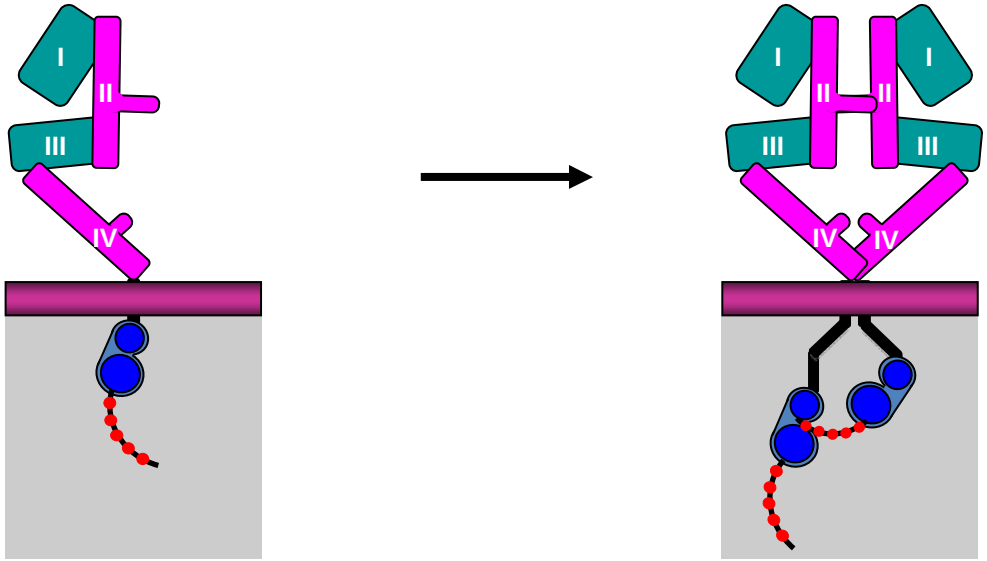
La dimérisation du récepteur



Cas particulier de HER2 : pas de ligand…



L'activation des récepteurs ErbB

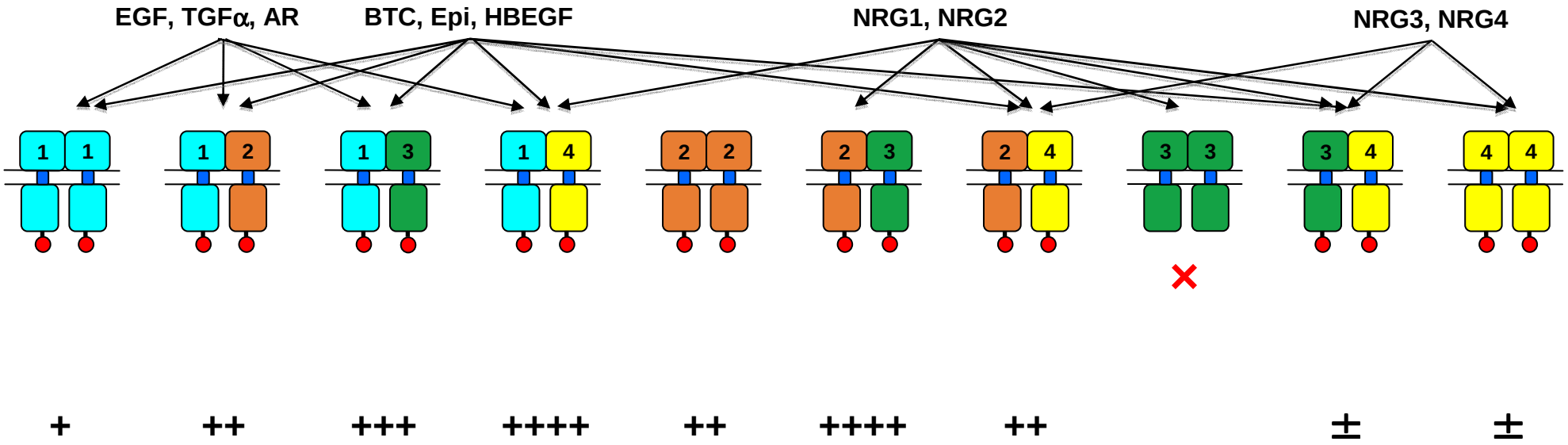


HER2

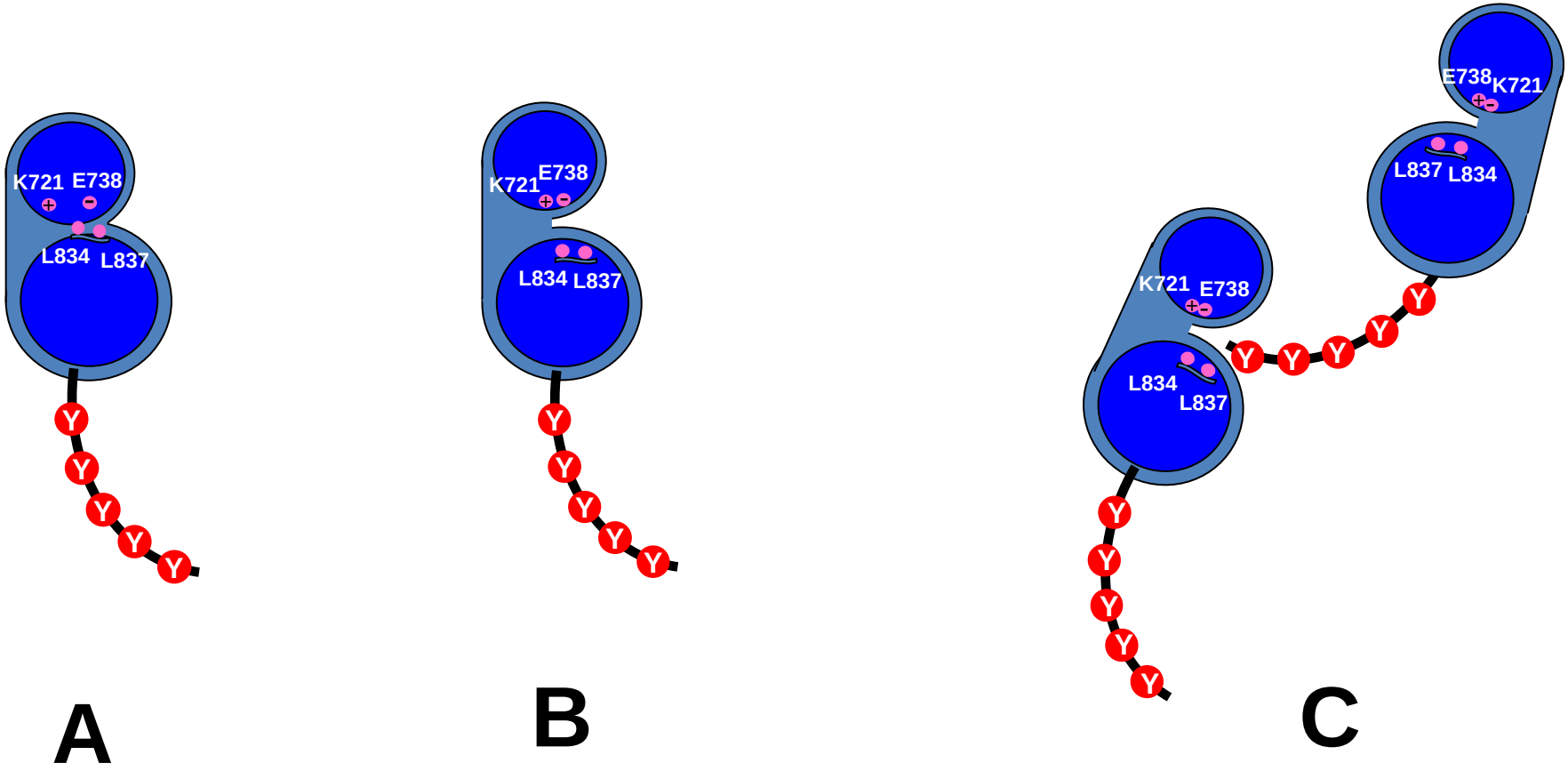
En l'absence de ligand

HER2 dimérisé

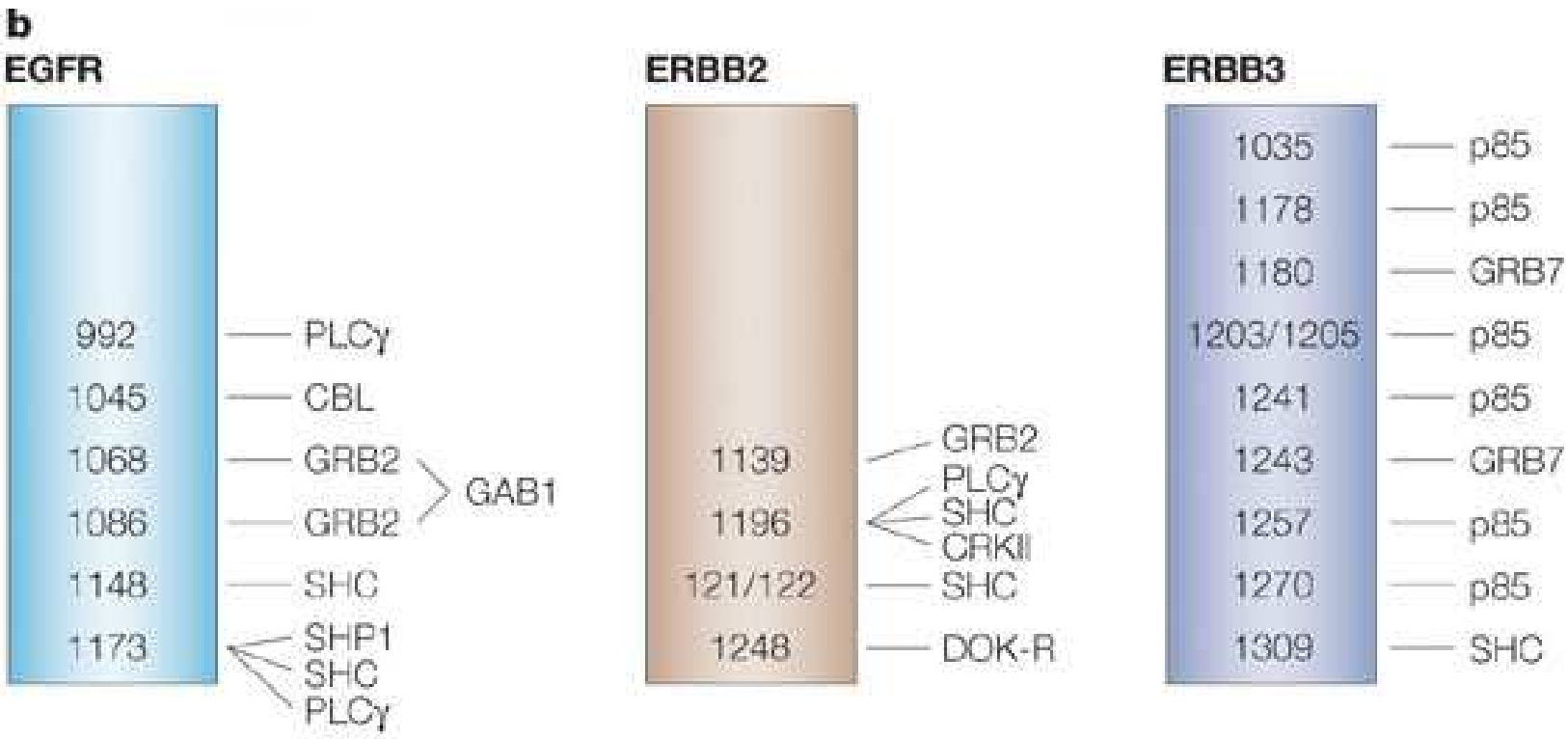
Homo- et hétéro-dimérisation



L'autophosphorylation du récepteur

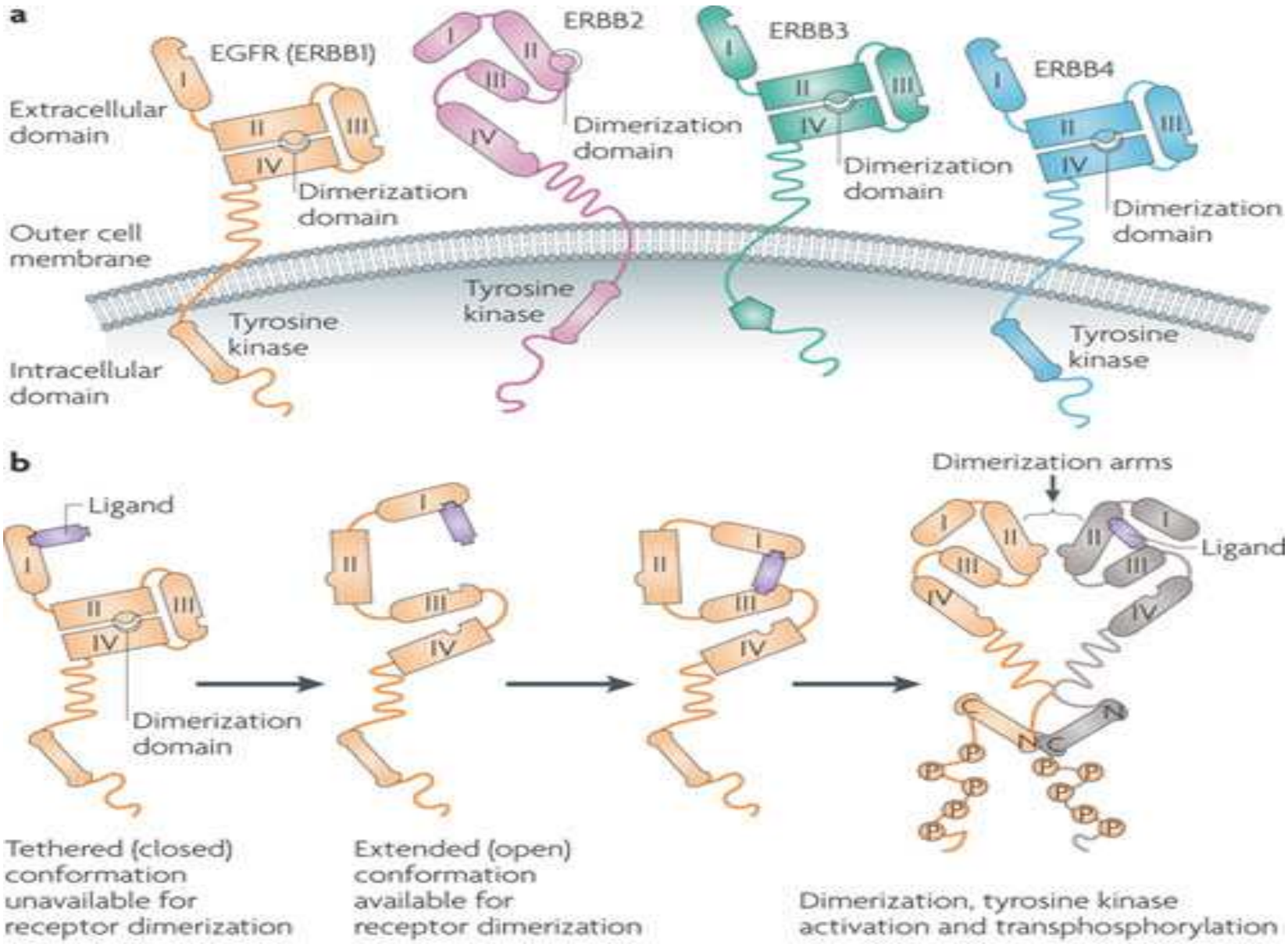


Sites de phosphorylation



Nature Reviews | Cancer

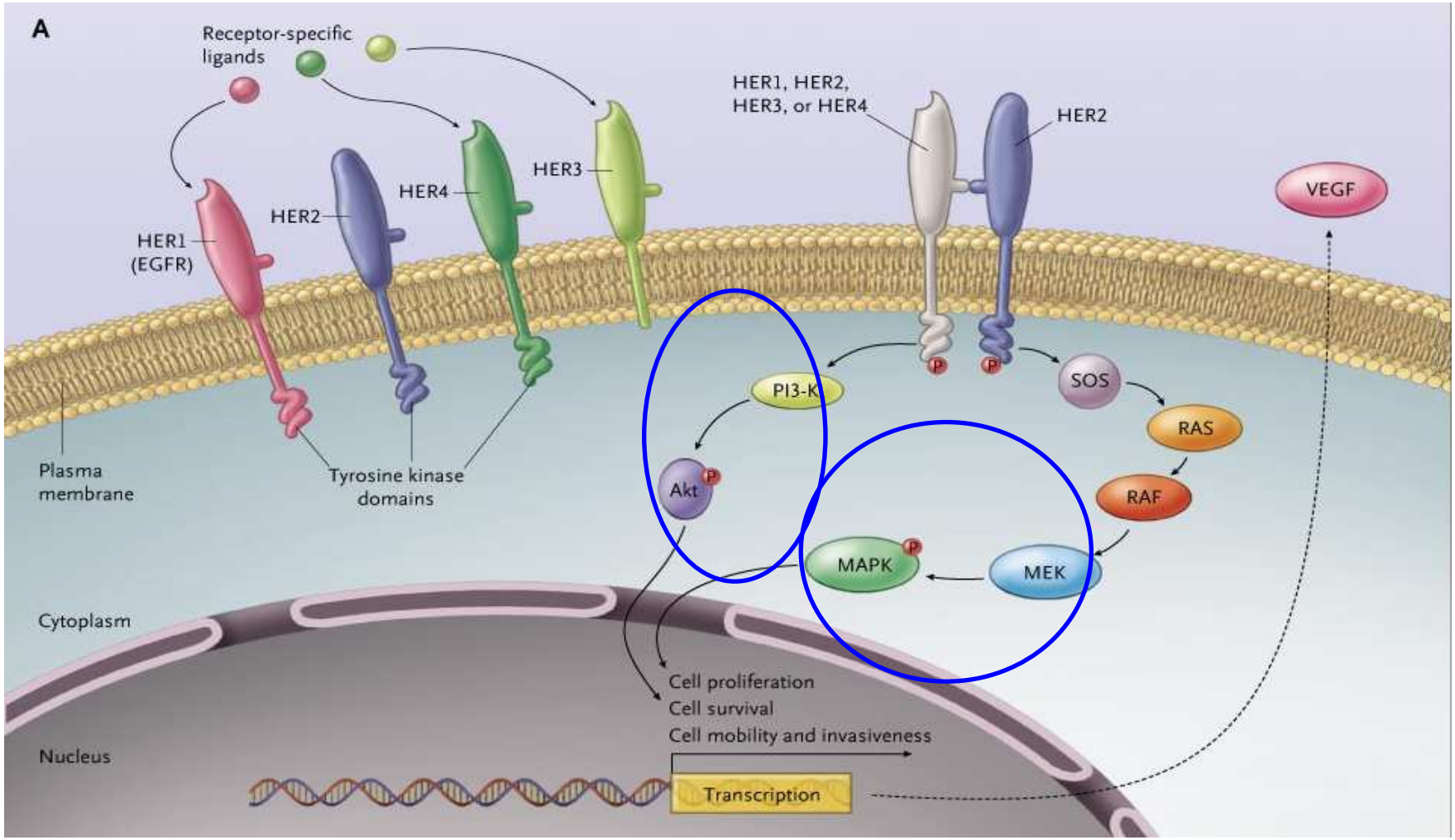
Le récepteur tyrosine kinase : HER



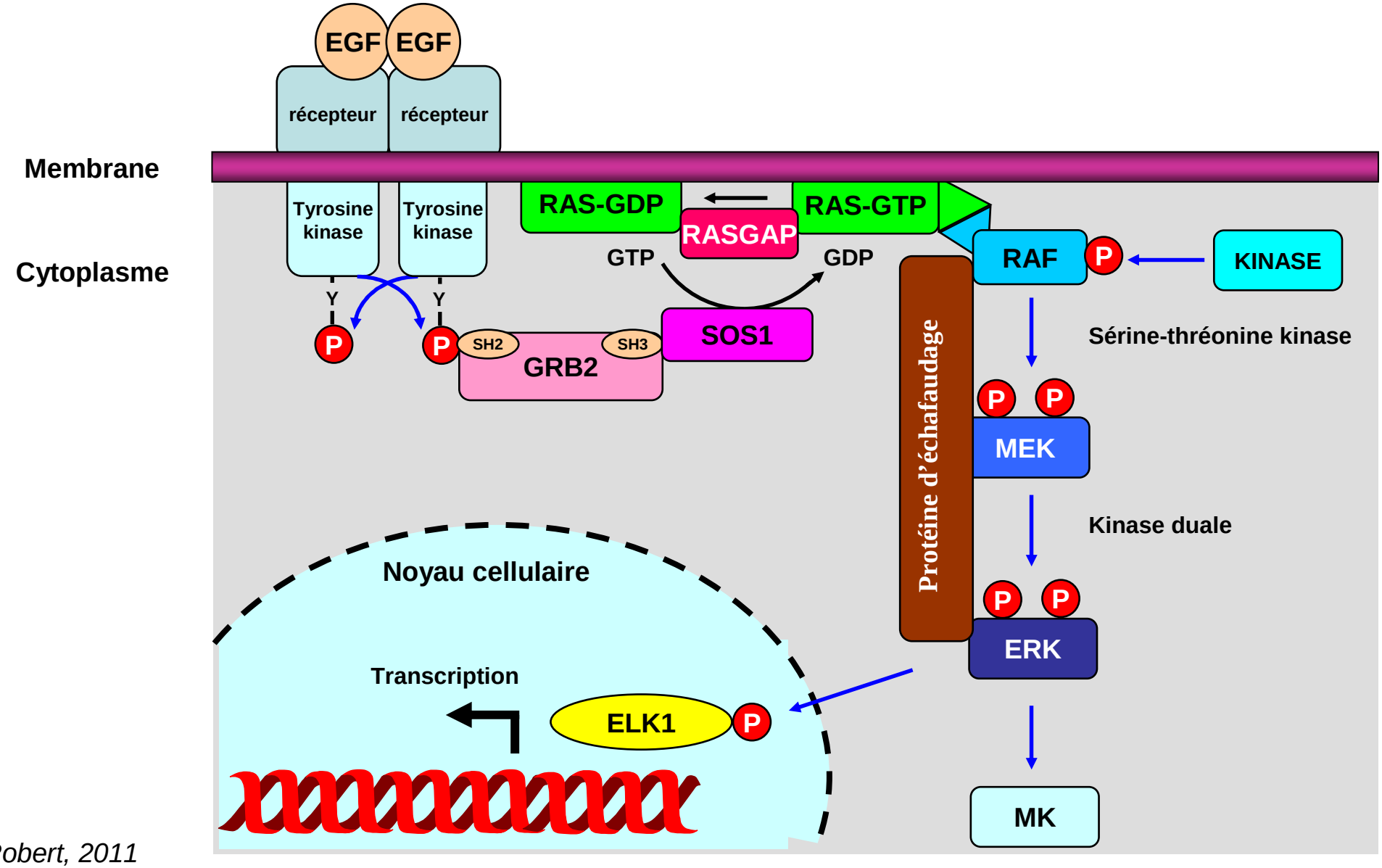
Nature Reviews | Cancer

Activation des voies d'aval (phophorylation / kinases)

Récepteurs à activité Tyrosine kinase intrinsèque (RTK)

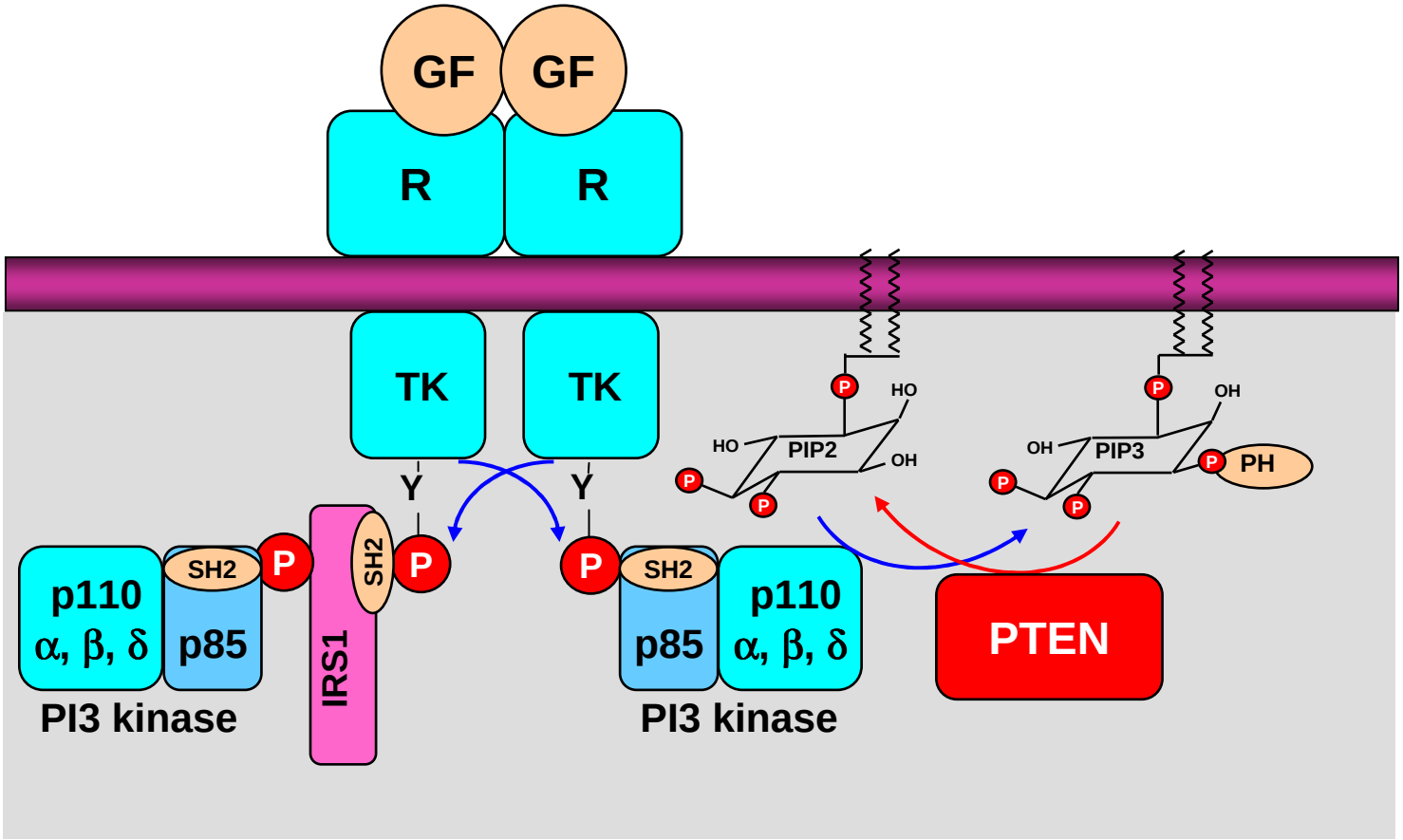


La voie des MAP kinases



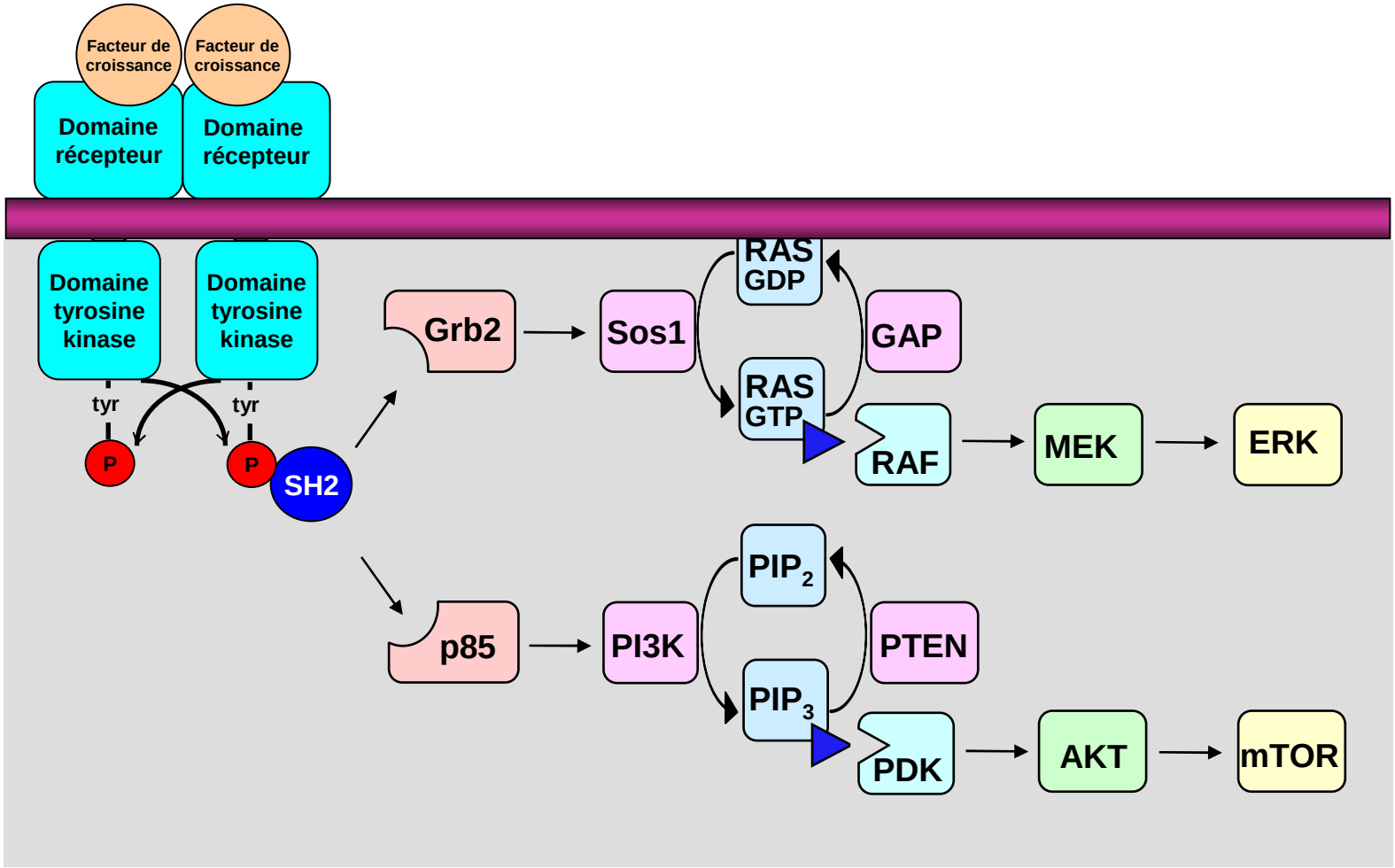
J Robert, 2011

La voie de la PI3 kinase



J Robert, 2011

Parallélisme des voies de signalisation



J Robert, 2011

Pathologie tumorale
Altération des RTK

Altérations oncogéniques

Niveaux des altérations

Facteurs de croissance

oncogènes *SIS*, *INT-2*, *HST*

Récepteurs des facteurs de croissance

oncogènes *ERB-B2*, *KIT*, *FMS*, *TRK*, etc.

Type des altérations

Altérations qualitatives

Mutations : cas de certains GF et GF-R : *EGFR* , KRAS, cKIT, PDGFR, PI3K…

Altérations quantitatives

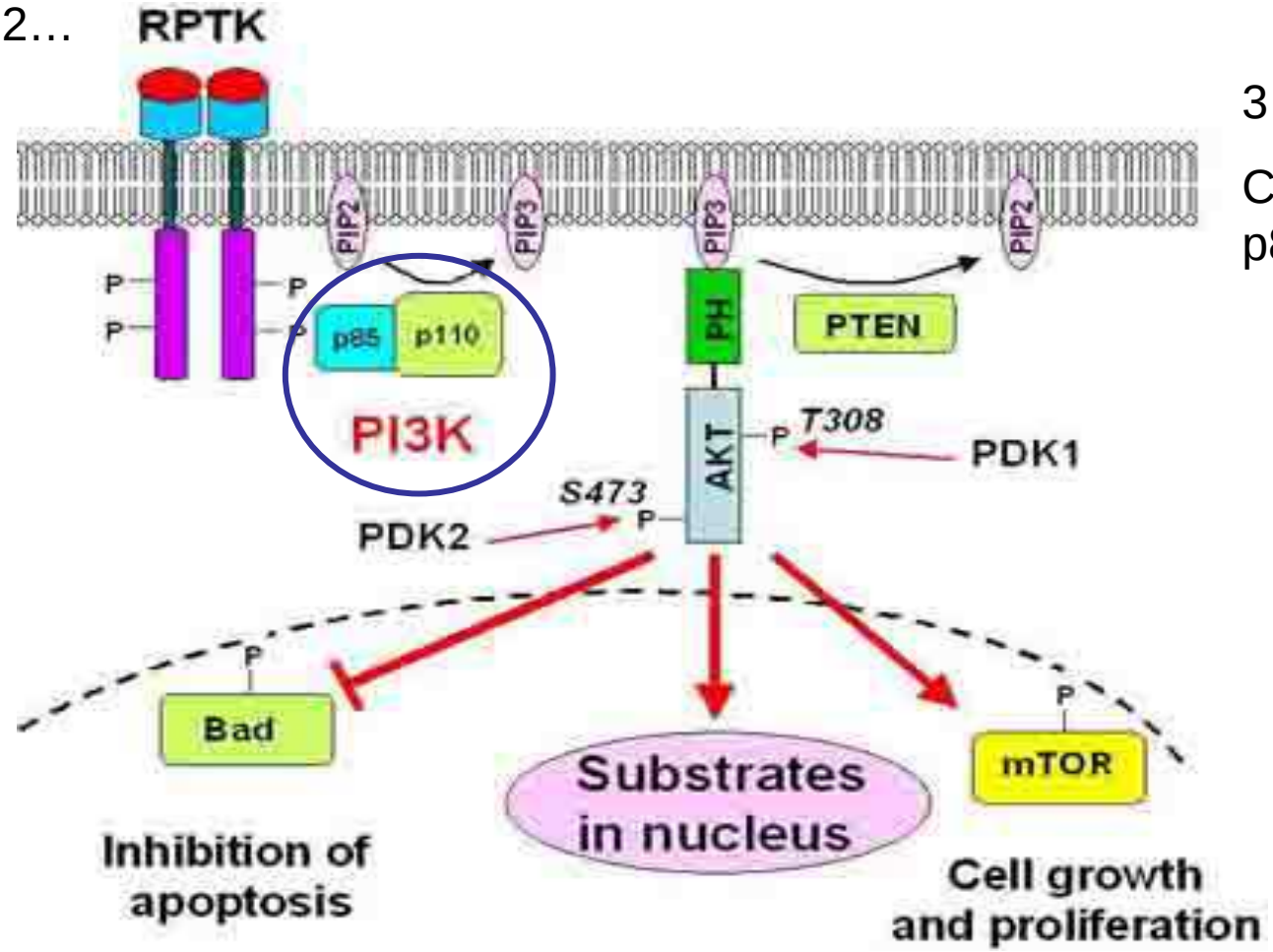
Surexpression de la protéine par amplification du gène : cas de *ERBB2 (HER2)*, EGFR

De l'échantillon à l'ADN

Exemple : mutations de la PI3K

Mutations activatrices de la PI3K

EGFR,
HER2…



3 classes de PI3K:

Classe Ia: hétérodimère p85+p110

PI3K: signalisation RTK aberrante …..

Mutations activatrices de la PI3K

High Frequency of Mutations of the *PIK3CA* Gene in Human Cancers

Yardena Samuels,[1] Zhenghe Wang,[1] Alberto Bardelli,[1]
Natalie Silliman,[1] Janine Ptak,[1] Steve Szabo,[1] Hai Yan,[2]
Adi Gazdar,[3] Steven M. Powell,[4] Gregory J. Riggins,[1]
James K. V. Willson,[5] Sanford Markowitz,[5]
Kenneth W. Kinzler,[1] Bert Vogelstein,[1]
Victor E. Velculescu[1]*

23 APRIL 2004 VOL 304 SCIENCE

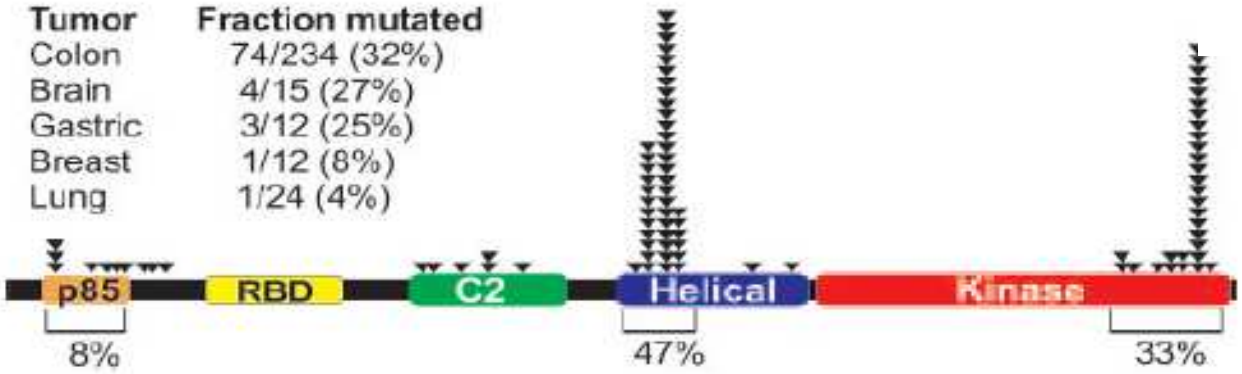
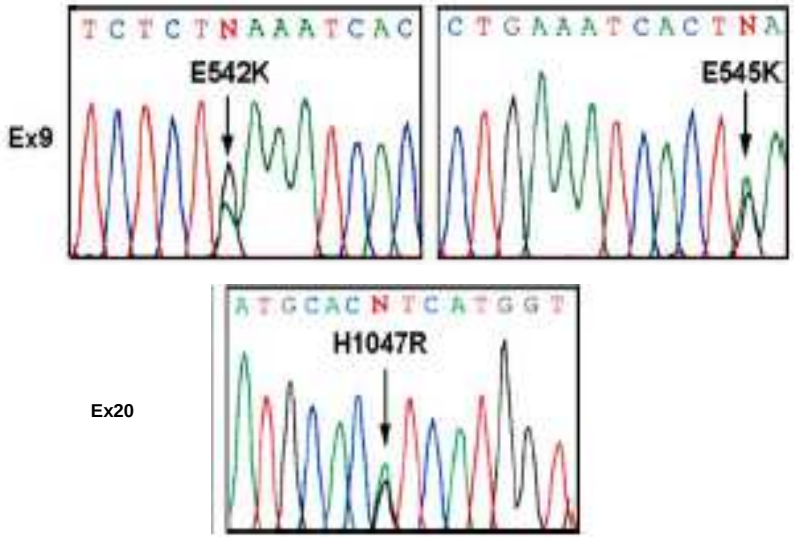


Fig. 1. Mutations in *PIK3CA*. Arrowheads indicate the location of missense mutations, and boxes represent functional domains (the p85 binding domain, Ras binding domain, C2 domain, helical domain, and kinase domain). The percentage of mutations detected within each region is indicated below, and the fraction of tumors with mutations is noted above. Nucleotide positions of the mutations are listed in table S2.

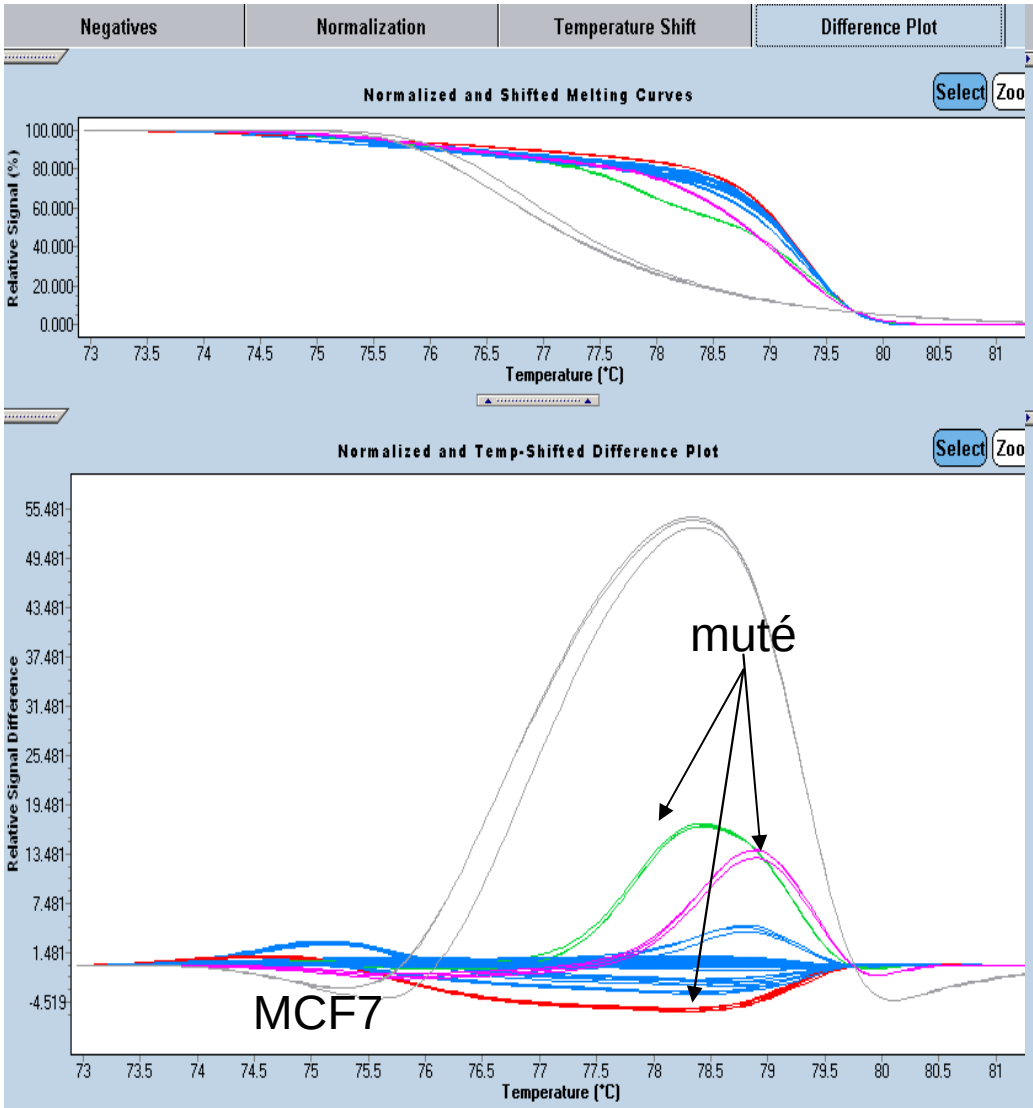


Activité kinase augmentée *in vitro*, activation AKT

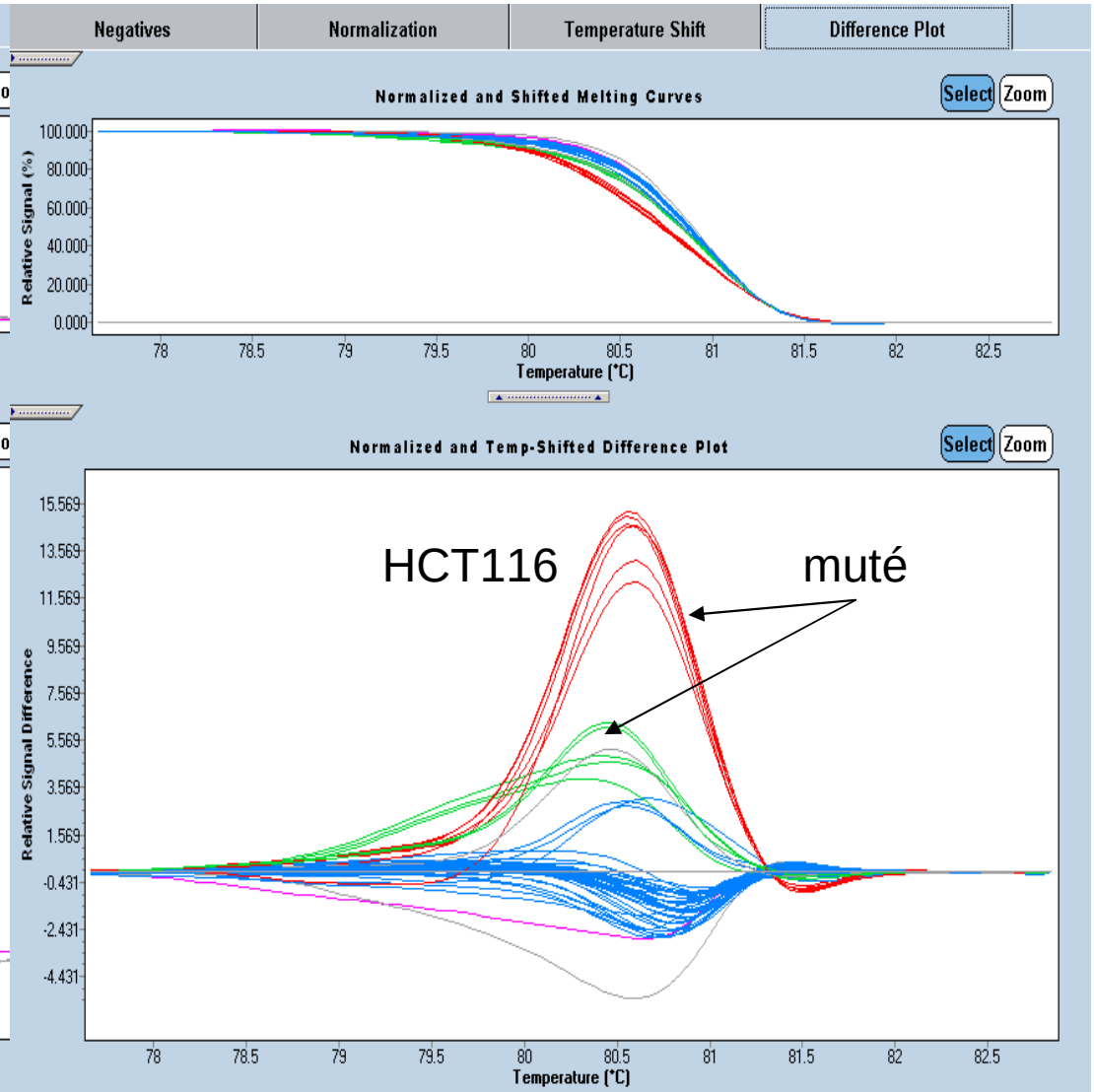
Kang, PNAS 2005

Détection mutations PIK3CA chez des patients atteints de cancer du colon par HRM

EXON 9 TISSU FRAIS



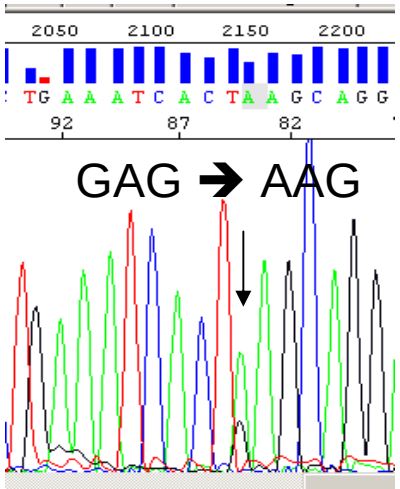
EXON 20 TISSU FRAIS



Séquençage des mutations PIK3CA après HRM

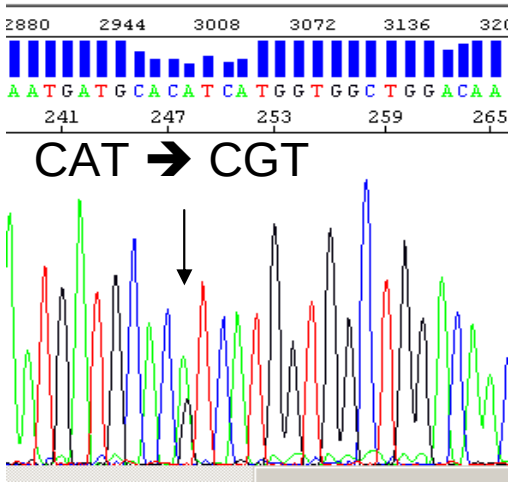
MCF7

Exon 9



E545K

HCT116



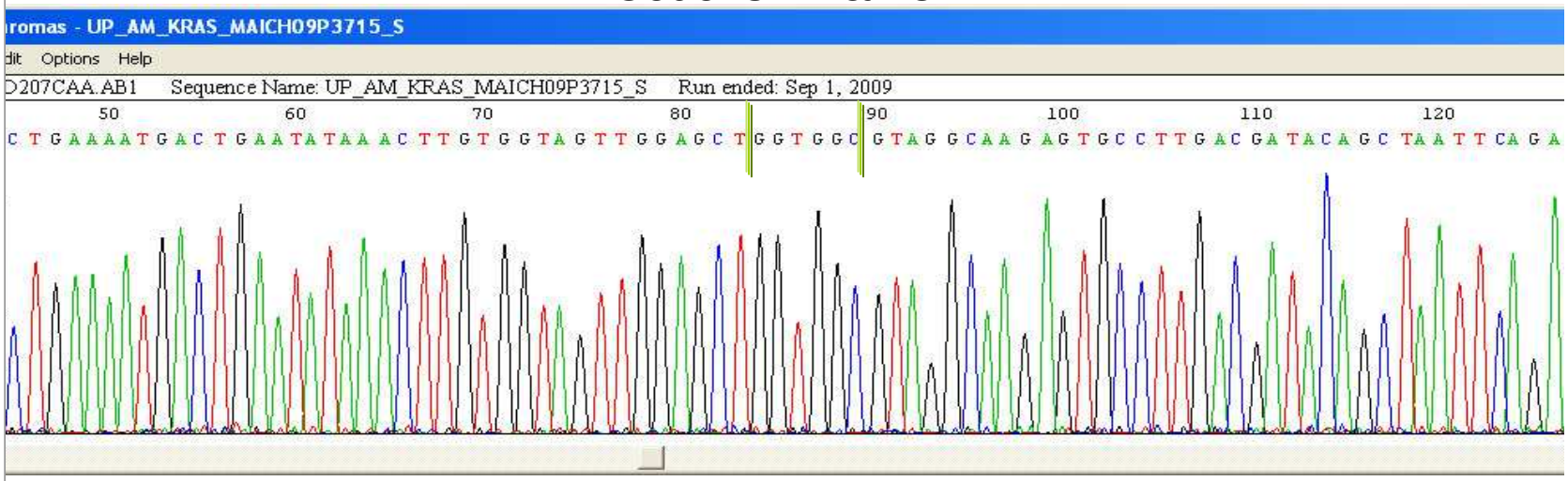
Exon 20

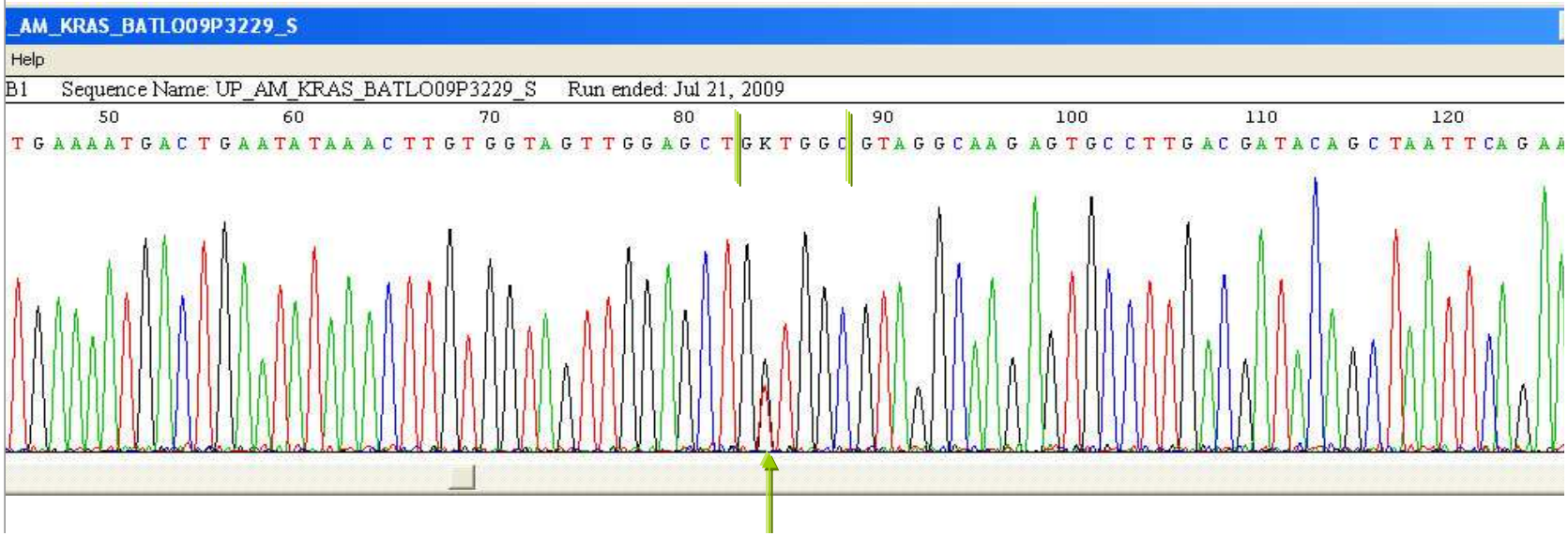
H1047R

échantillon	Mutation Kras	mutation PI3KCA HRM	mutation PI3KCA HRM	séquençage PI3K	
				nucléotide	aa
HCT116	/	oui	exon 20	A3140G	H1047R
MCF7	/	oui	exon 9	G1633A	E545K
K 4668	non	non	non		wild type
K 5565	non	oui	exon 9 et 20	non/ C2984T	non / A995V
K 5598	non	oui	exon 9 et 20	non/ A3042G	non / Q1014Q
K 3923	oui	oui	exon 9	?	

Autre exemple : Mutations de KRAS
G12V (GGT>GTT)

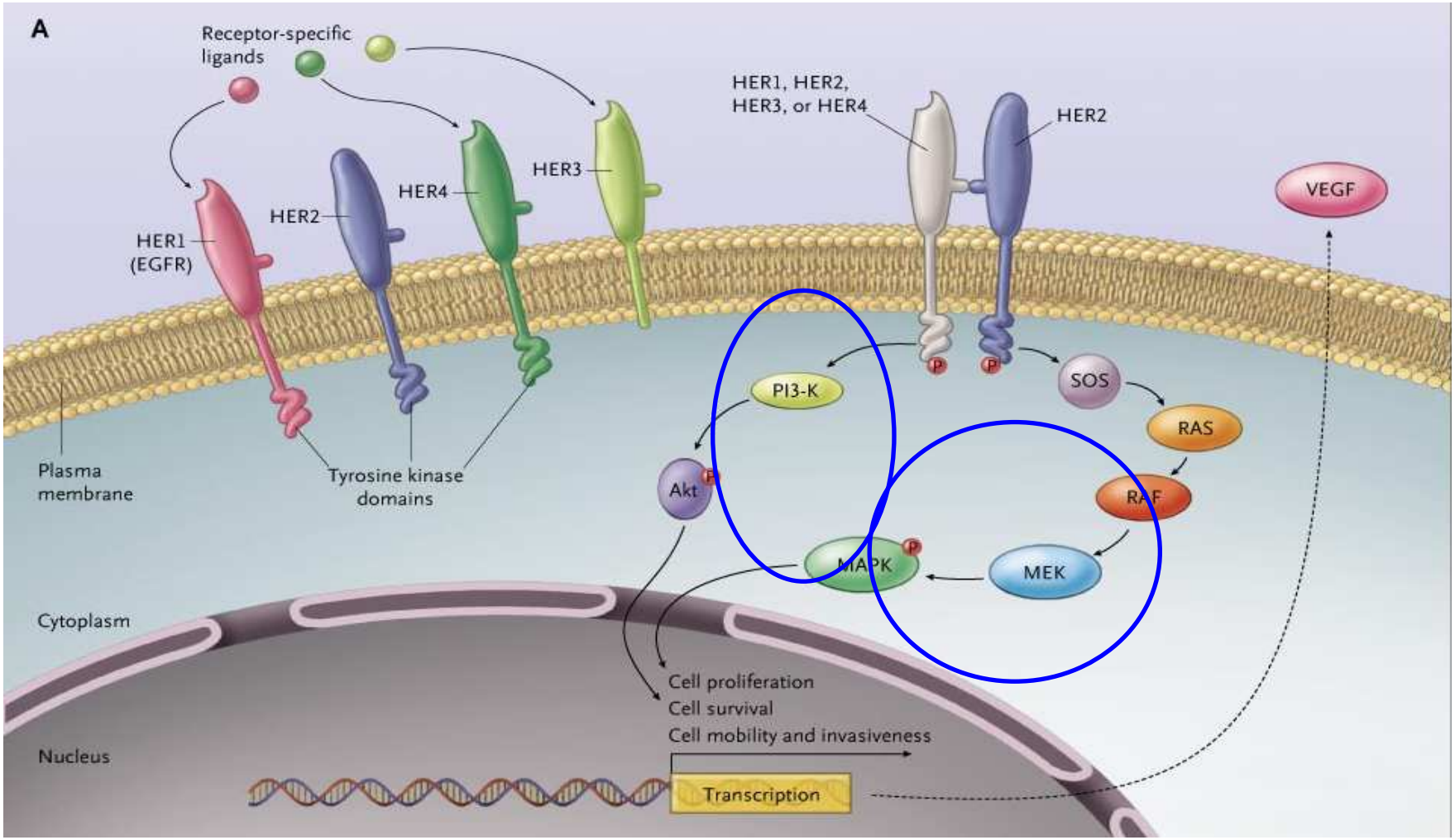
Codons 12 & 13



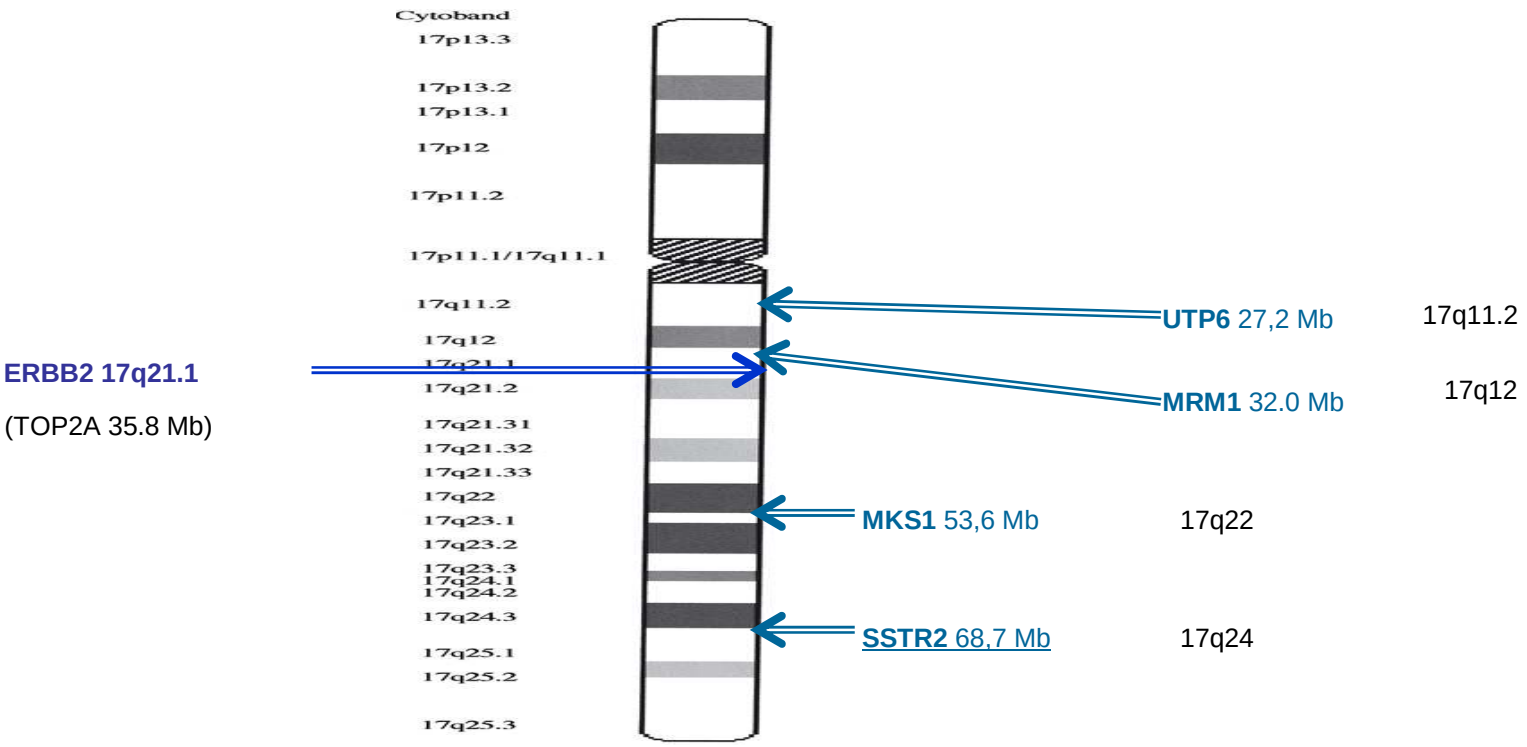


Exemple 2 amplification génique

HER2

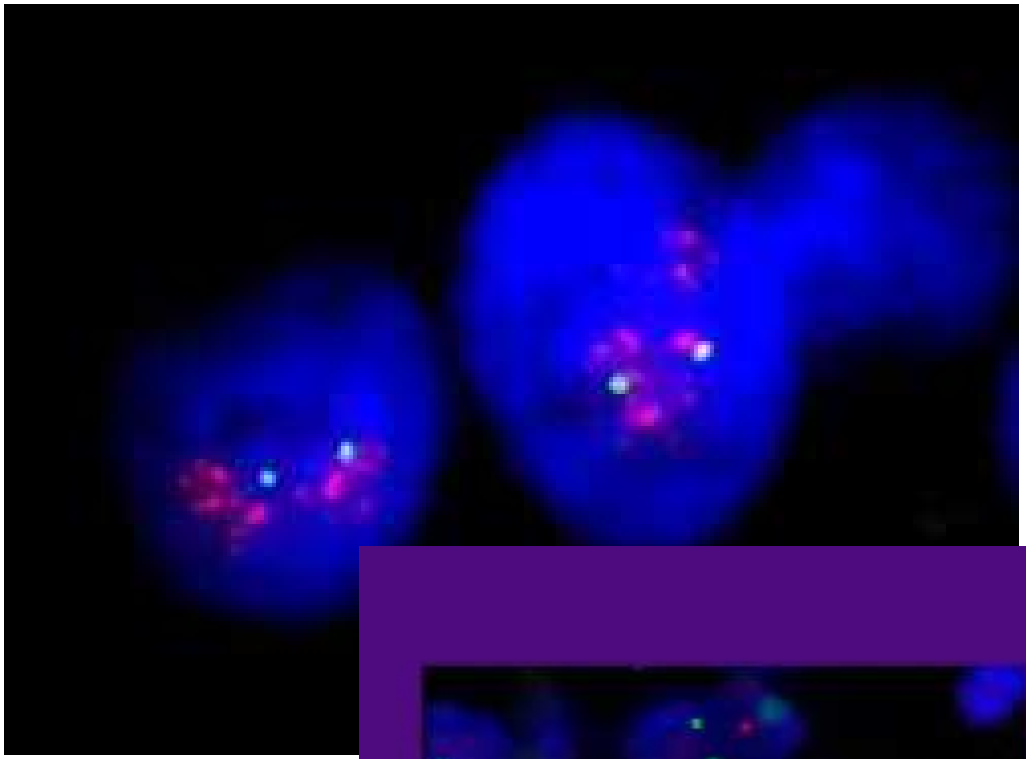

A
Receptor-specific ligands
HER1 (EGFR)
HER2
HER4
HER3
HER1, HER2, HER3, or HER4
HER2
VEGF
Plasma membrane
Tyrosine kinase domains
PI3-K
Akt
SOS
RAS
RAF
MAPK
MEK
Cytoplasm
Cell proliferation
Cell survival
Cell mobility and invasiveness
Nucleus
Transcription

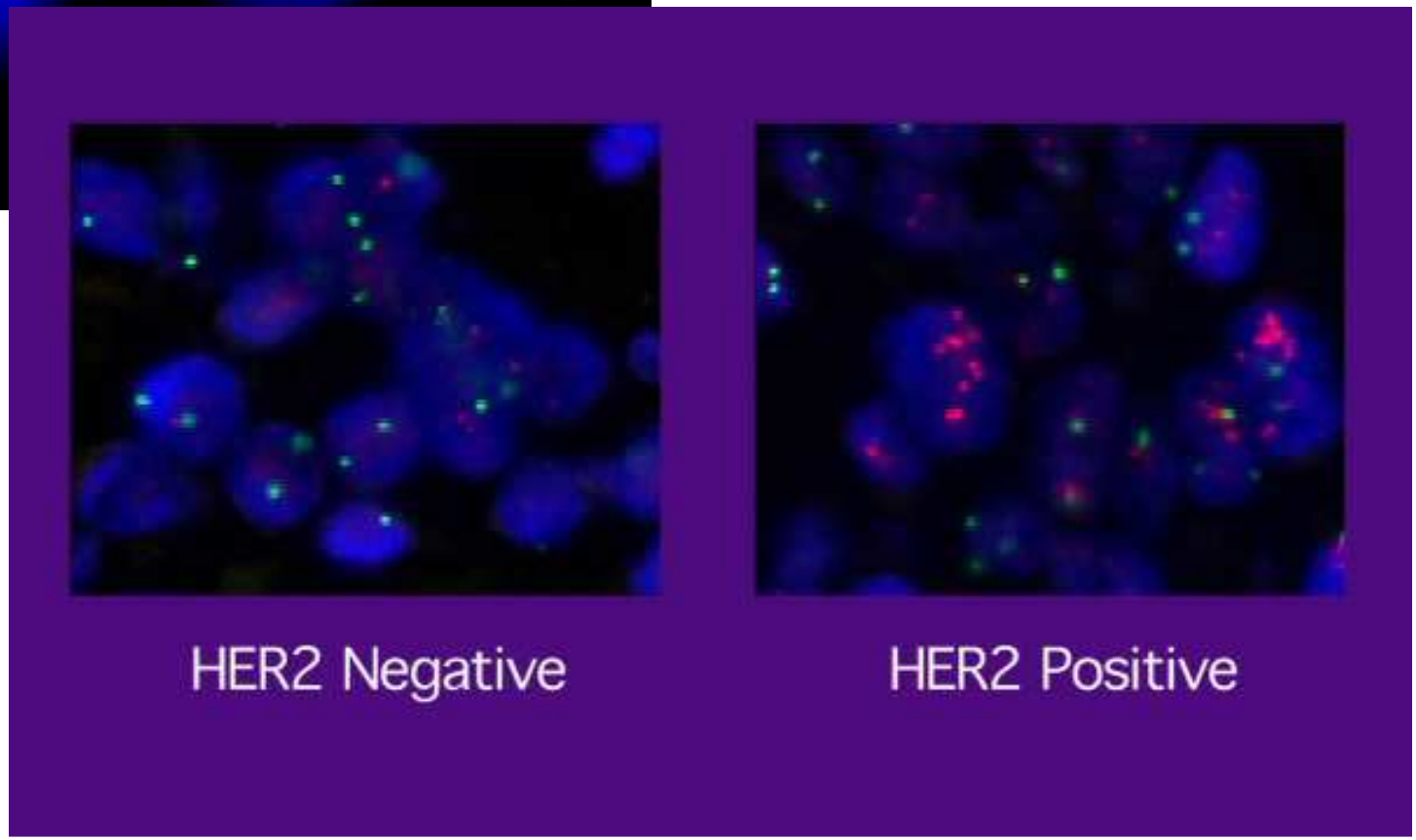
Position des gènes sur le 17 qN pour la quantification du gène ERBB2



F Spyratos et al, 2010

HER2 FISH





Conséquences

- Activation constitutionnelle de la kinase du récepteur
- Indépendance du ligand
- Activation des voies de signalisation en aval
- Addiction oncogénique

Voir cours suivants

Comment bloquer ces voies de signalisation activées constitutionnellement?

- Bloquer la liaison du ligand au domaine extramembranaire du récepteur (anticorps – Mab)
- Inhiber l'activité kinase du récepteur (inhibiteurs de tyrosine kinase-Nib)

Voir cours suivants