

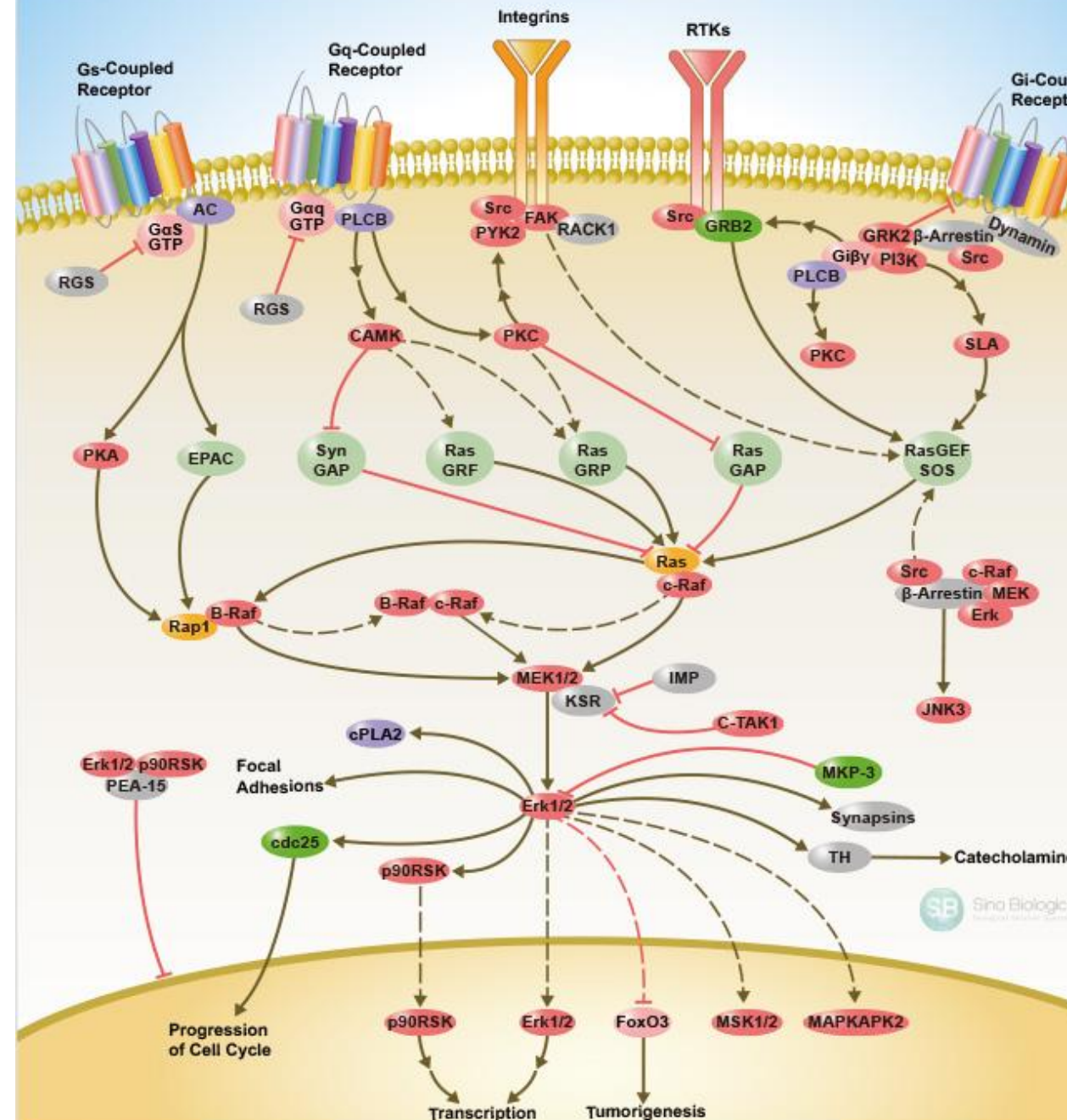
Mécanisme de transduction du signal et pharmacologie

Matthieu Grégoire

Master 1

Plan

- Les récepteurs couplés à une **tyrosine kinase**
- Les récepteurs couplés à une **protéine G**



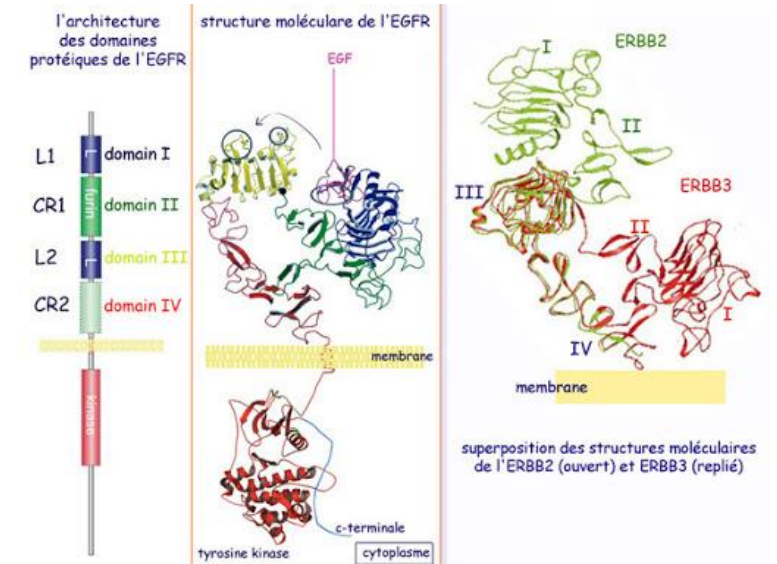
Les récepteurs couplés à une tyrosine kinase

Généralités

Superfamille > 20 classes identifiées

Prototype = **R de l'EGF** (*epidermal growth factor*)

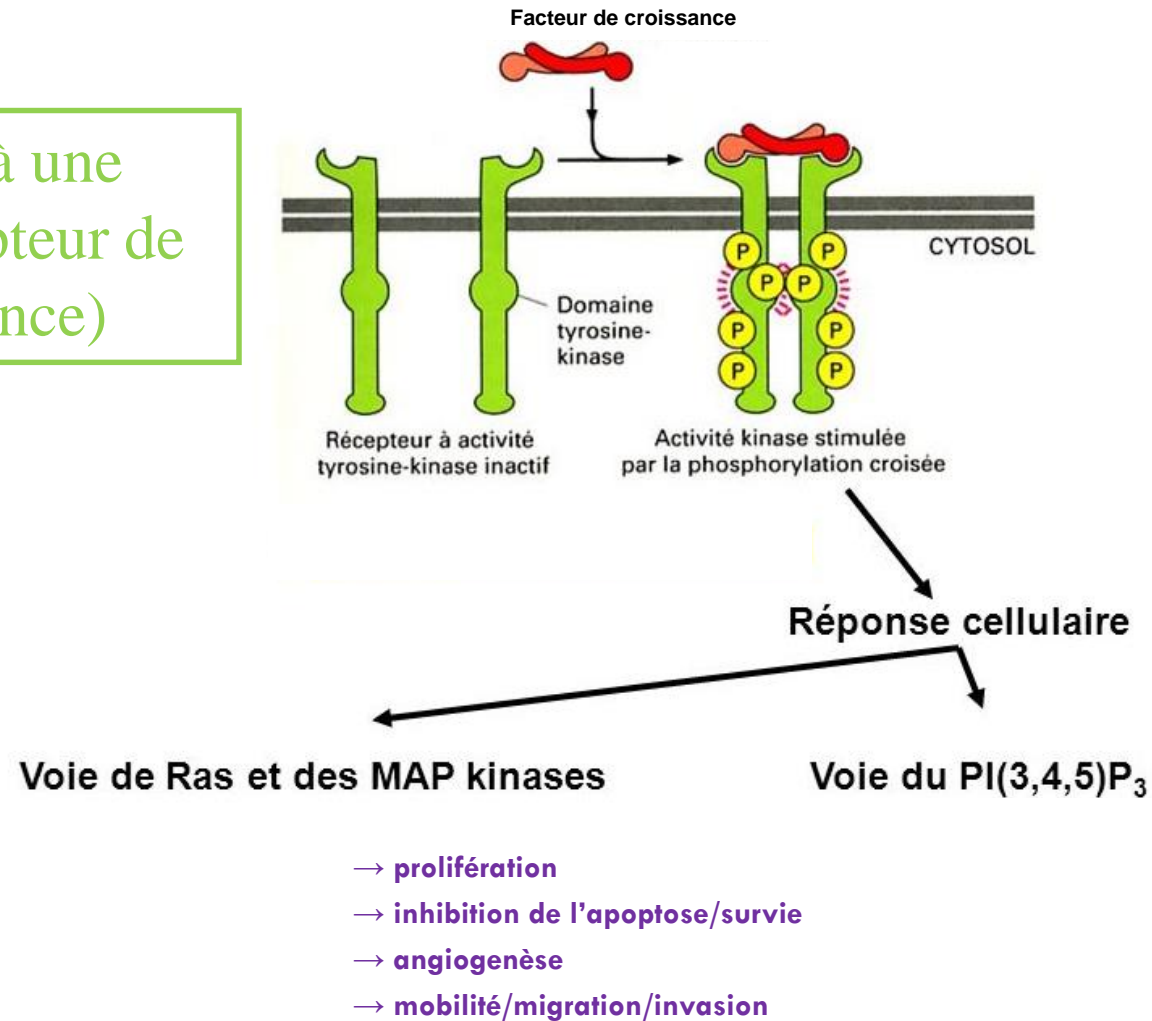
- Structure /mode d'activation
- Conformation monomérique (sauf insuline)
- Domaine Extraç/passage transmembranaire/domaine intraç catalytique
- Liaison du ligand => Dimérisation des R
- 1^{er} substrat : R => auto phosphorylation



Mécanisme

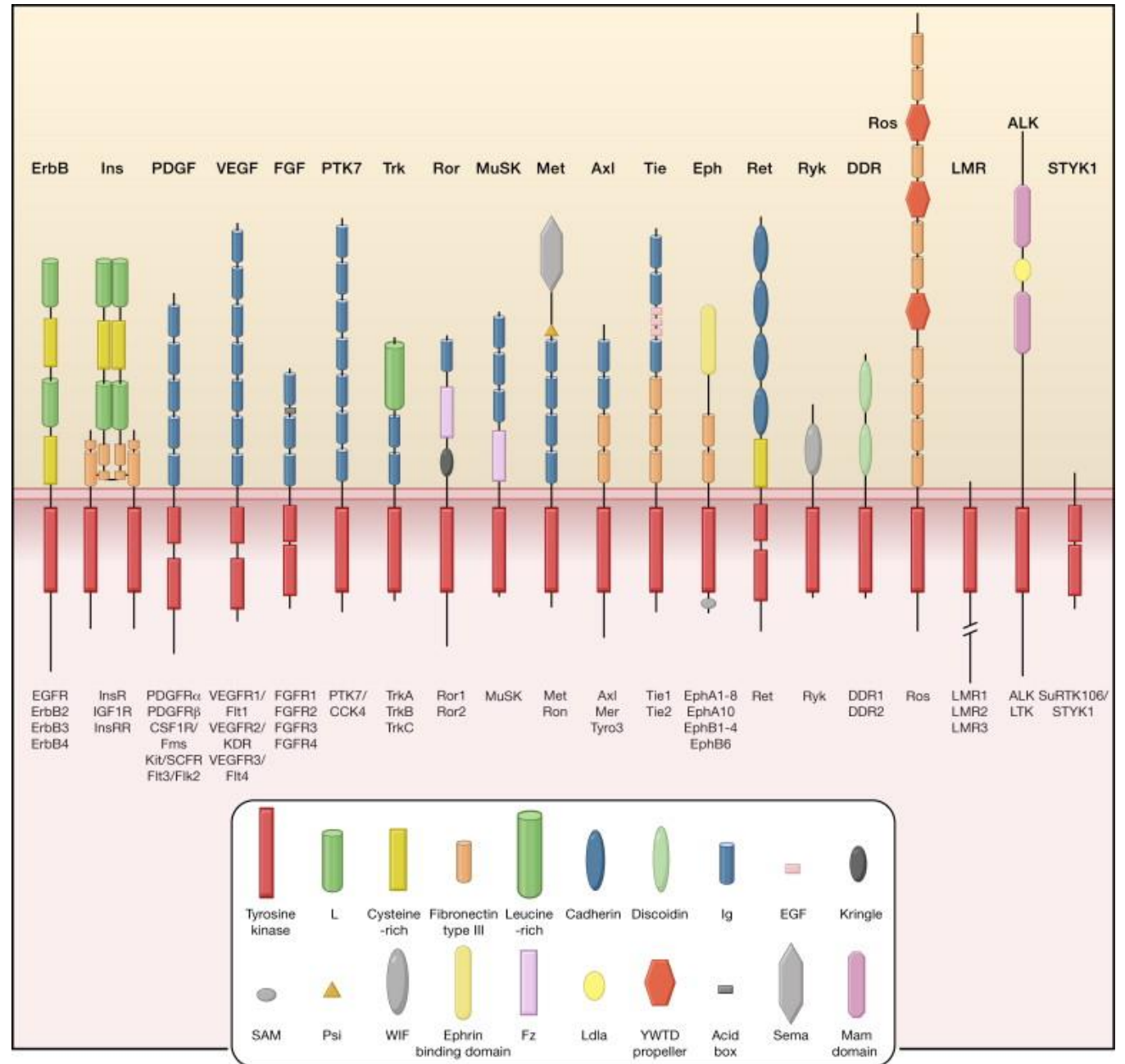
Récepteur couplé à une
protéine kinase (récepteur de
facteurs de croissance)

Protéine kinase
cytoplasmique



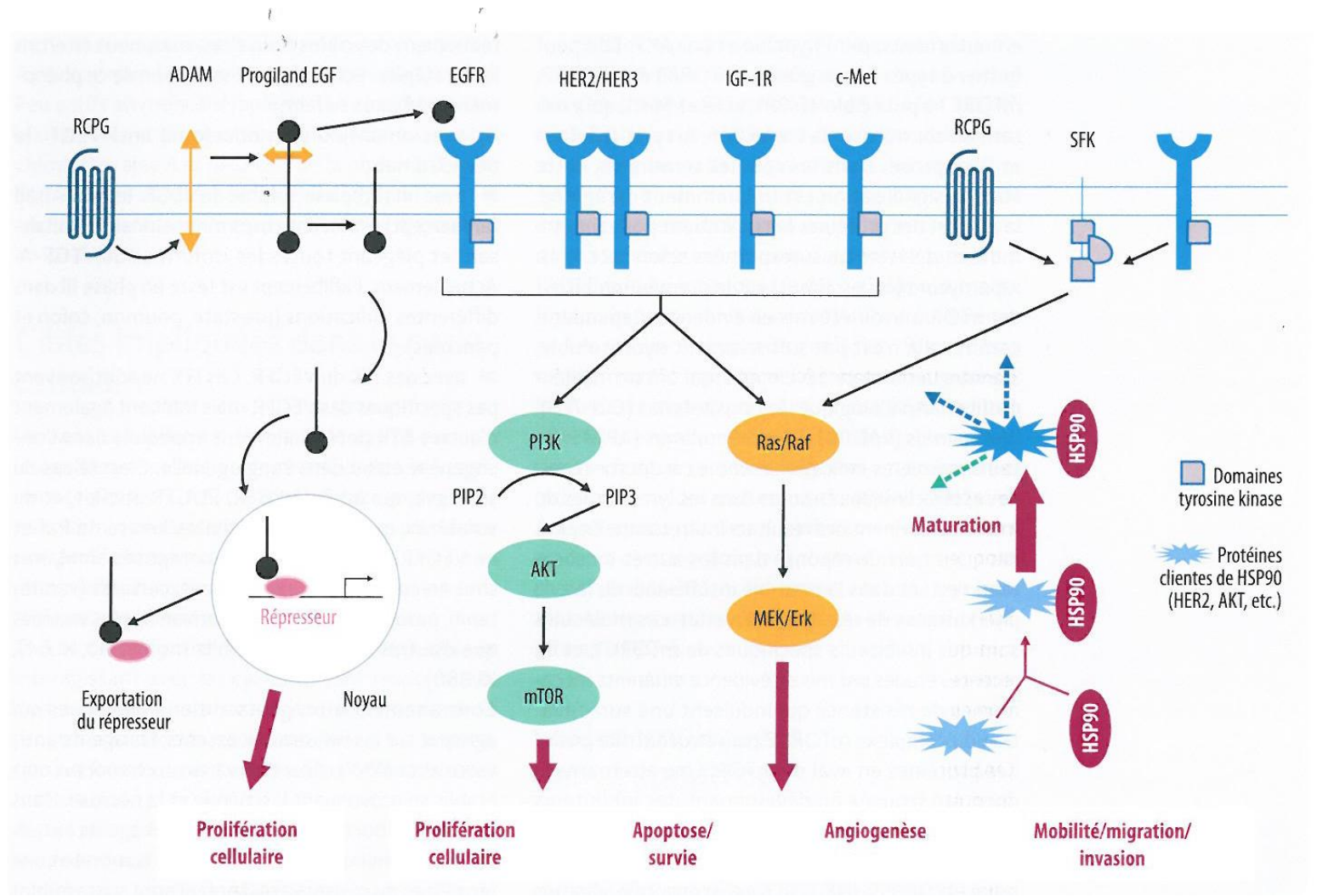
Généralités

Récepteurs aux facteurs de croissance +++

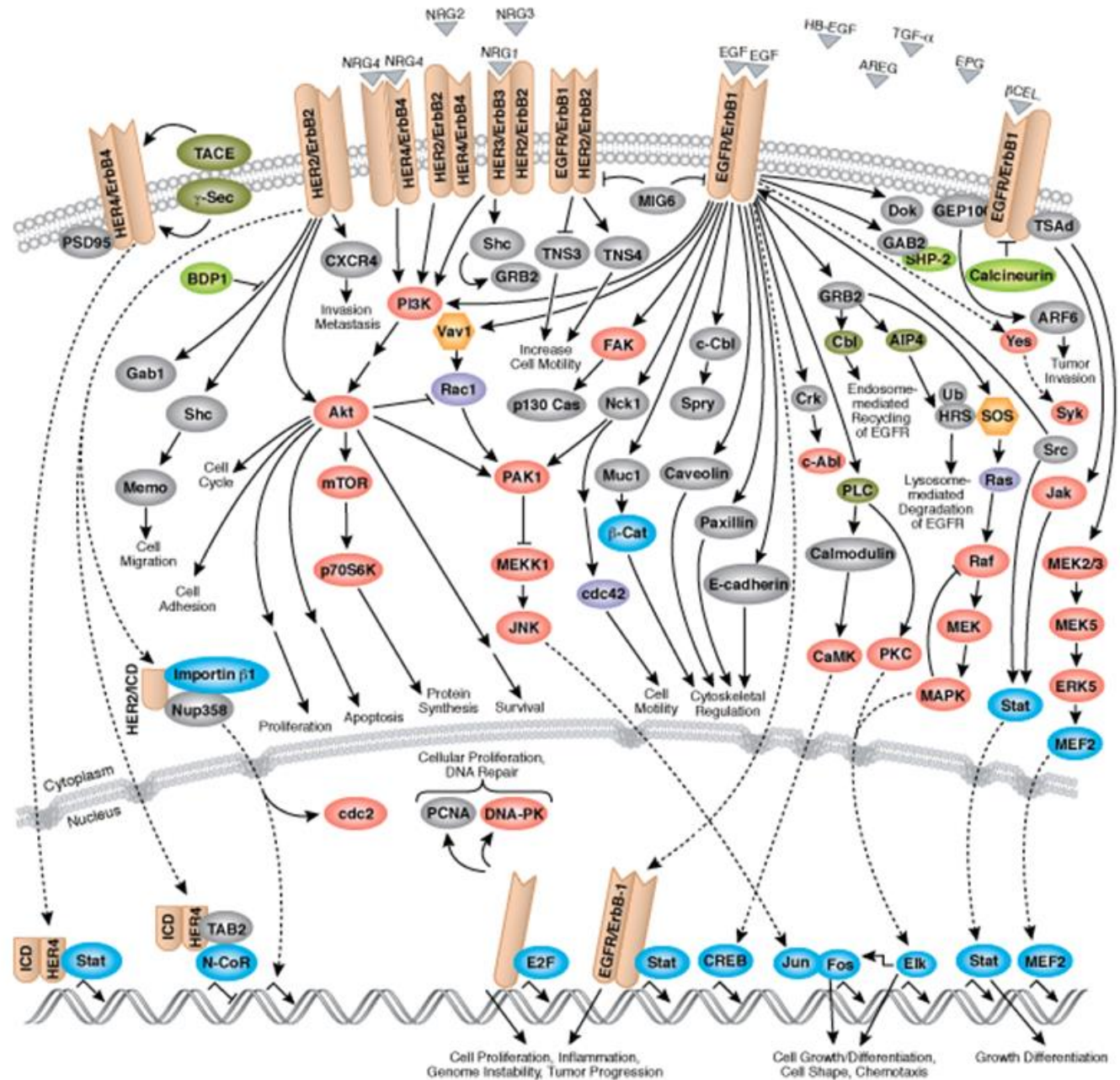


Mécanisme

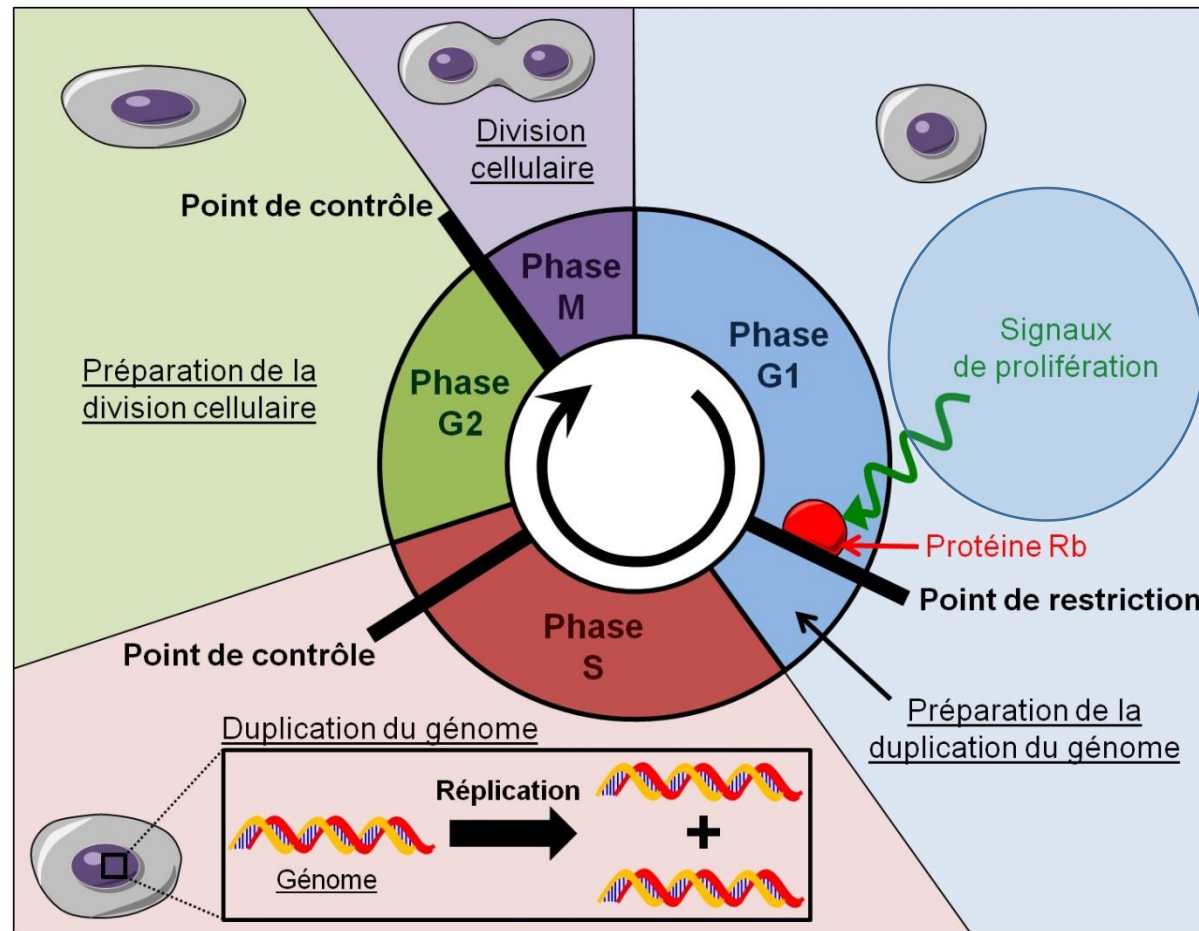
Cible en
cancérologie



Mécanisme



Cibles en cancérologie



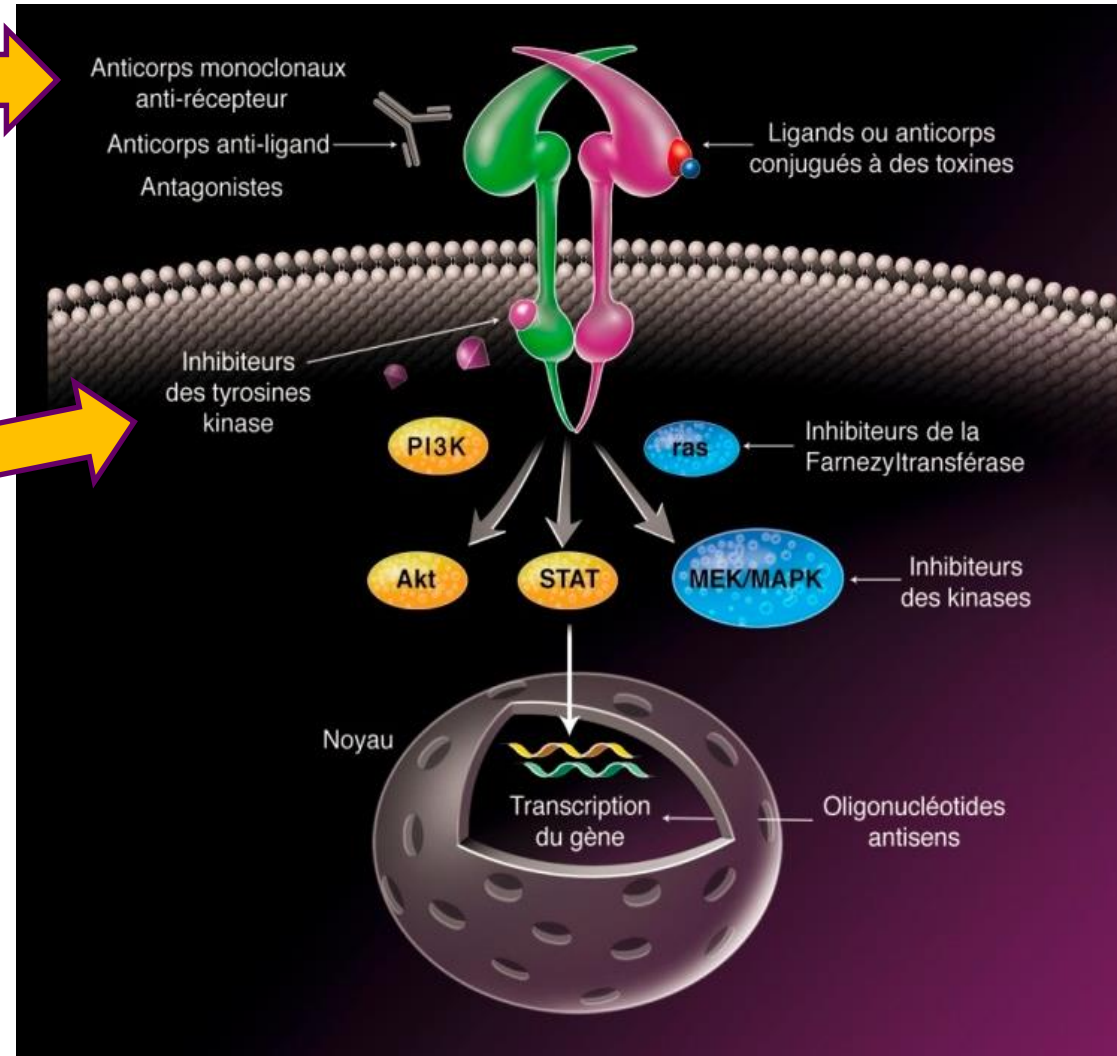
Cibles en cancérologie

□ Extracellulaire

- Blocage du ligand ou domaine EC par **AC monoclonal**
- DCI « *mab* »

□ Intracellulaire

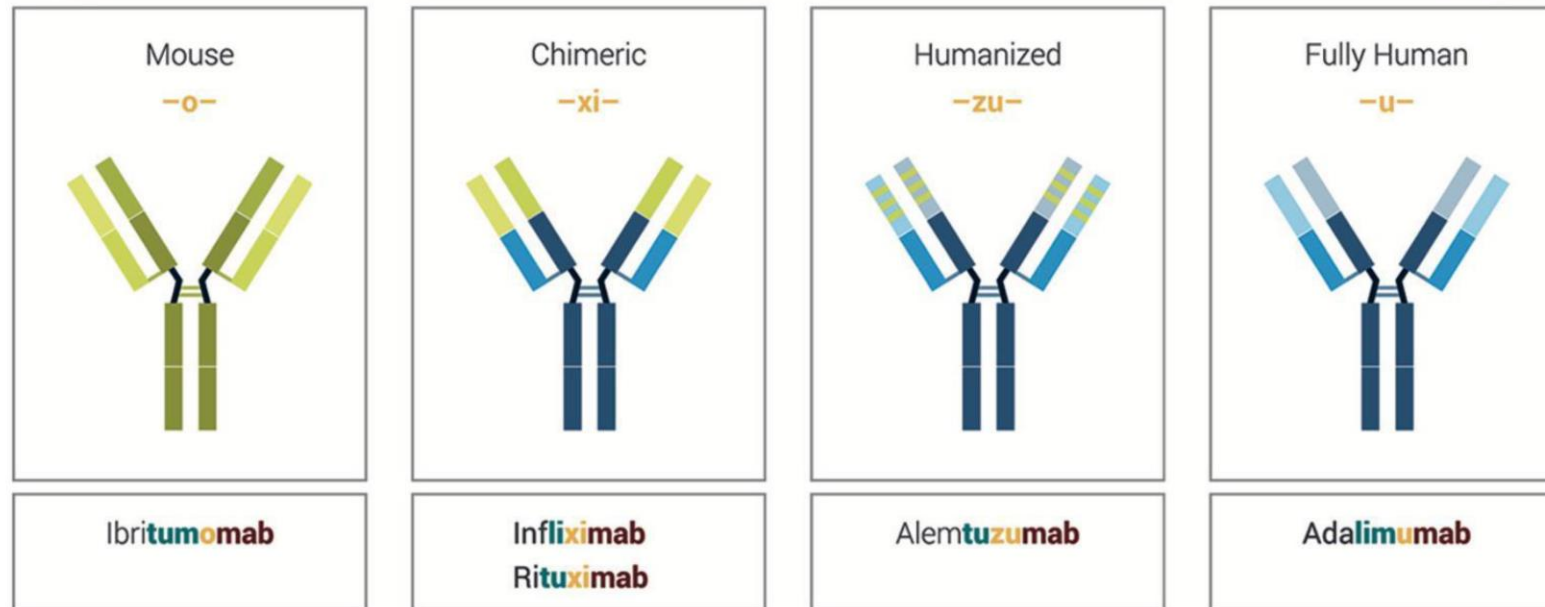
- Blocage compétitif du site kinase- ATP dépendant par **molécule dite inhibitrice de TK**
- DCI « *tinib* »



Les anticorps monoclonaux

Nomenclature

Prefix + **Target or disease** + **Source** + **Stem**
-li(m) for lymphocyte or immune
-tu(m) for tumor
-mab



Risk of immunogenicity →

Les anticorps monoclonaux

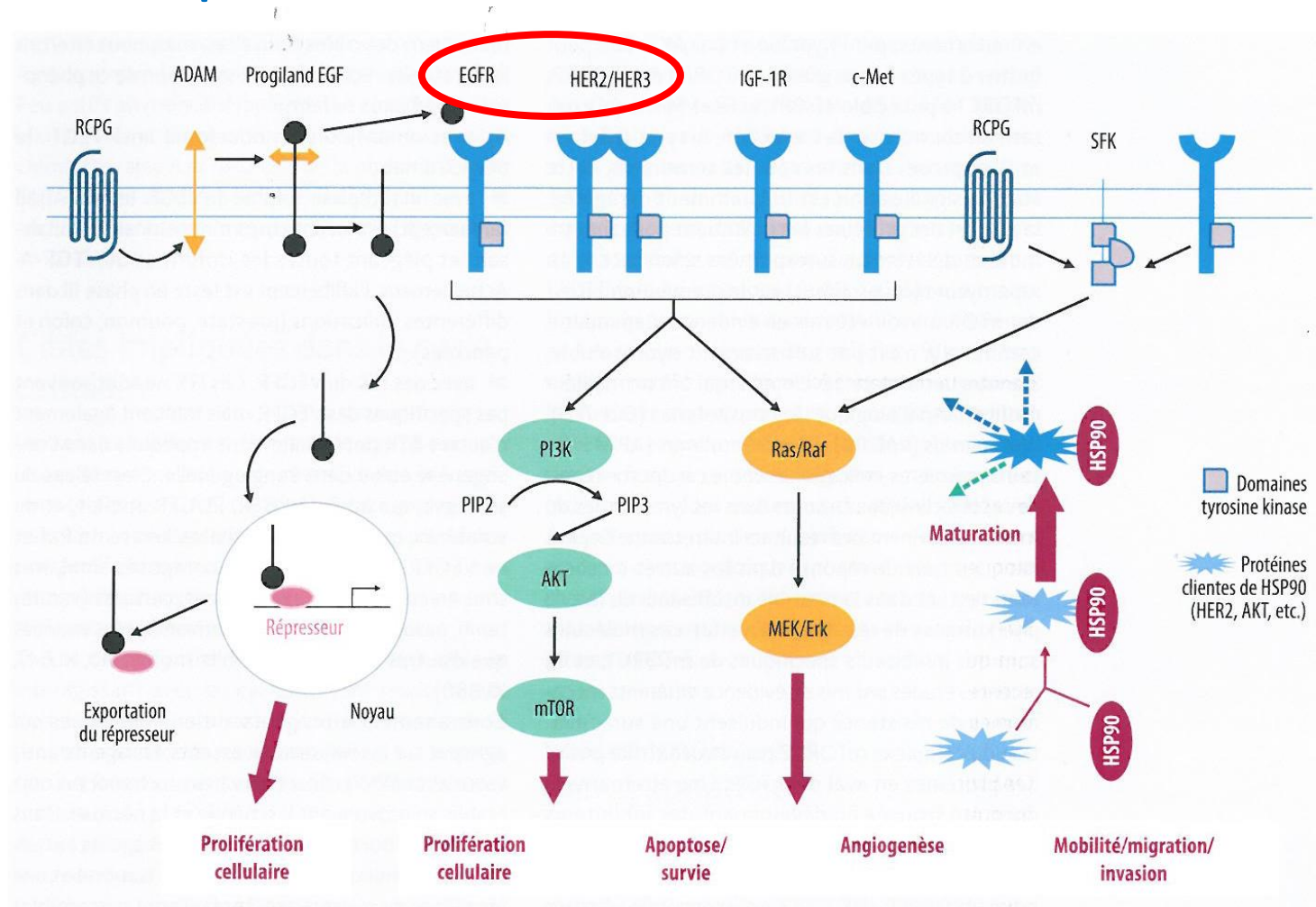


Figure. Schéma des cibles de la prolifération.

ADAM: a disintegrin and metalloproteinase; EGF: facteur de croissance épidermoïde; PIP2: phosphatidyl inositol-2-phosphate; PIP3: phosphatidyl inositol-3-phosphate; RCPG: récepteur couplé aux protéines.

Exemple: le bevacizumab

Mécanisme d'action:

→ Ciblant un **facteur soluble** (→VEGF)

1ère ligne **cancer colorectal métastatique** et **cancer du sein métastatique**

- VEGF/ VEGFR1 et 2 (surface endothélium)
- Régule prolifération vasculaire
- Effets indésirables (effets sur les vaisseaux « normaux ») : **HTA, protéinurie, risque thromboembolique artério-veineux**

Exemple: le trastuzumab

Mécanisme d'action:

→ Ciblant une **protéine membranaire**

- Inhibition/activation d'une voie de signalisation et lyse cellulaire (→HER-2)

Forte expression dans les tumeurs (faible dans les cellules normales)

Sur expression HER-2 dans 15 à 25% des cancers du sein

Recherche HER-2 si cancer du sein diagnostiqué pour mettre en place thérapie ciblée

cytotoxicité + inhibe l'activation des voies de signalisation HER-2

EI : **cardiomyopathies** (!!!anthracyclines !!!)

Exemple: le cetuximab

Mécanisme d'action:

→ Ciblant une **protéine membranaire**

- Inhibition/activation d'une voie de signalisation et lyse cellulaire (→ EGFR)

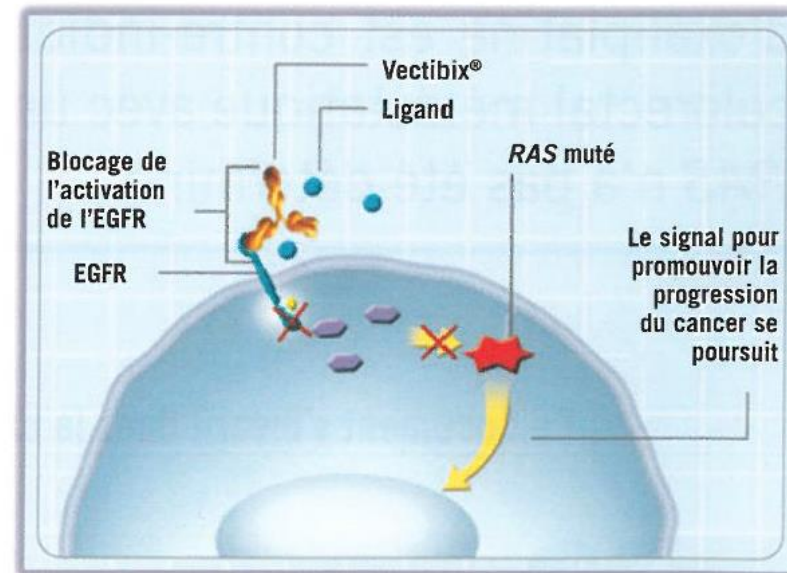
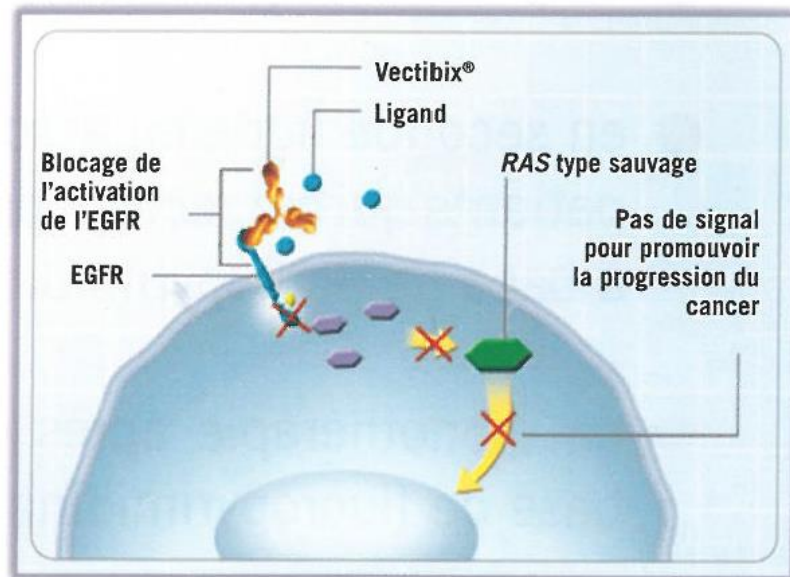
EI : **cutanés** (acné)

Exemple: le cetuximab

Efficace si la voie de signalisation en aval de EGFR (**voie de la protéine RAS**) ne fonctionne pas de façon autonome → les gènes RAS (KRAS et NRAS) ne doivent pas être muté

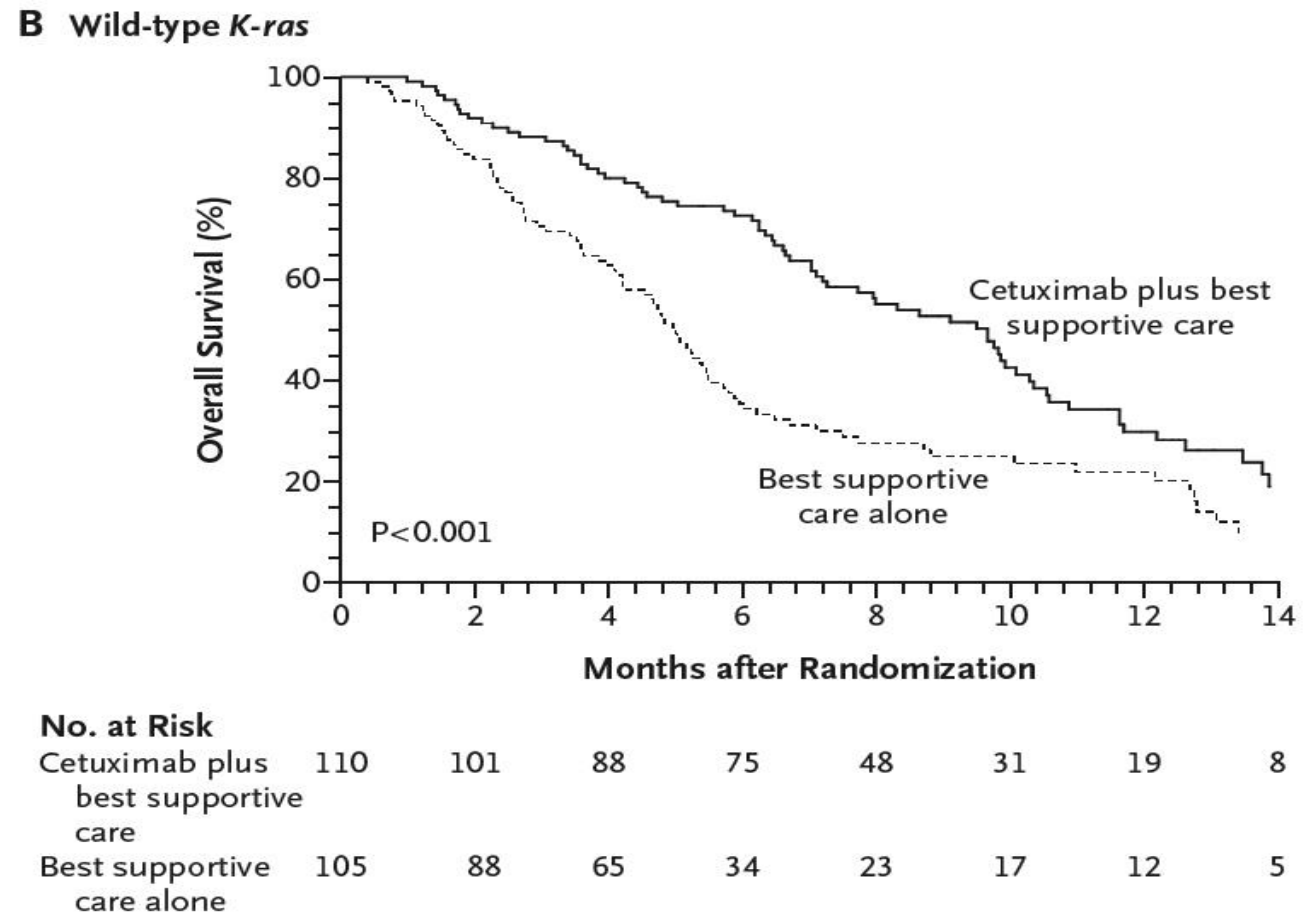
⇒ Recherche **mutation des gènes RAS** avant administration

(Administration dans le cancer colorectal métastatique si pas de mutation (RAS sauvage))



Exemple: le cetuximab

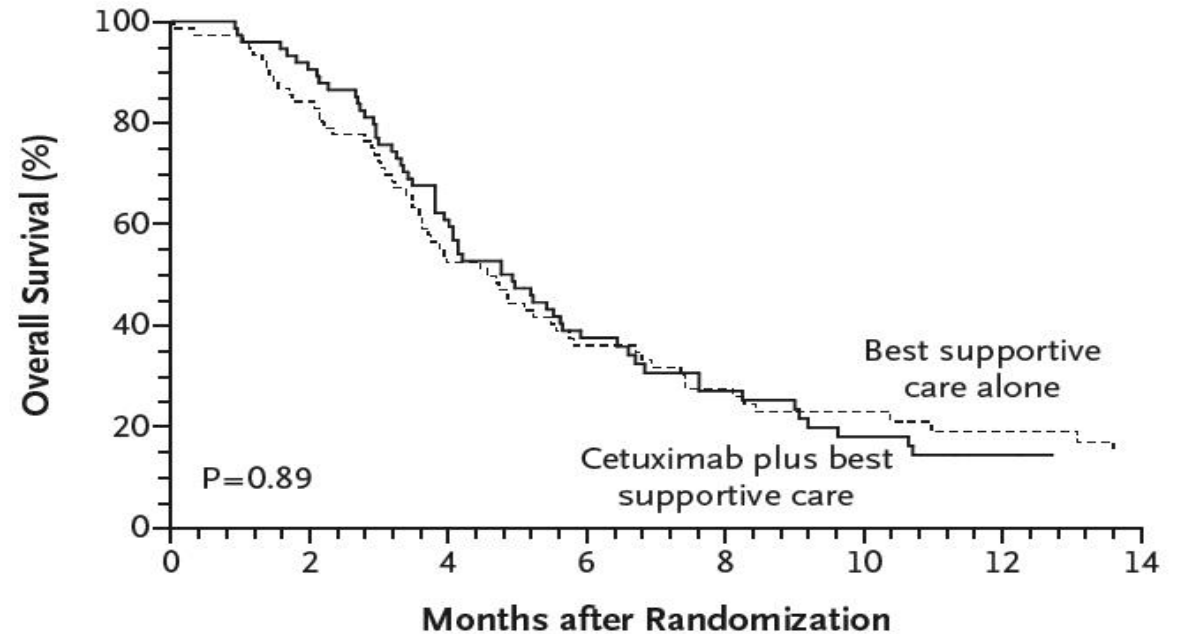
Exemple: cancer du colon métastatique si K-ras sauvage (Karapetis *et al.* *NEJM*, 2008)



Exemple: le cetuximab

Exemple: cancer du colon métastatique si K-ras muté
(Karapetis *et al. NEJM*, 2008)

A Mutated K-ras



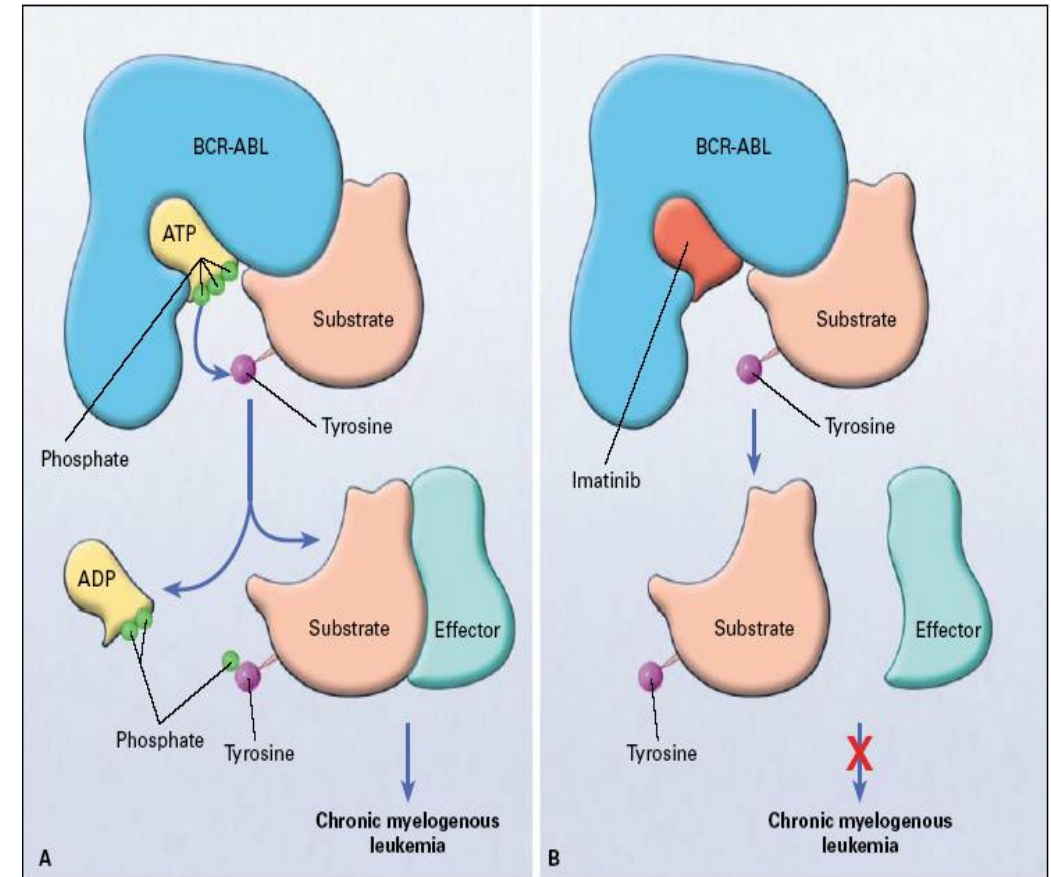
No. at Risk

Cetuximab plus best supportive care	75	67	45	26	15	10	7	4
Best supportive care alone	76	64	39	26	19	12	10	7

Les inhibiteurs de TK

Mécanisme d'action:

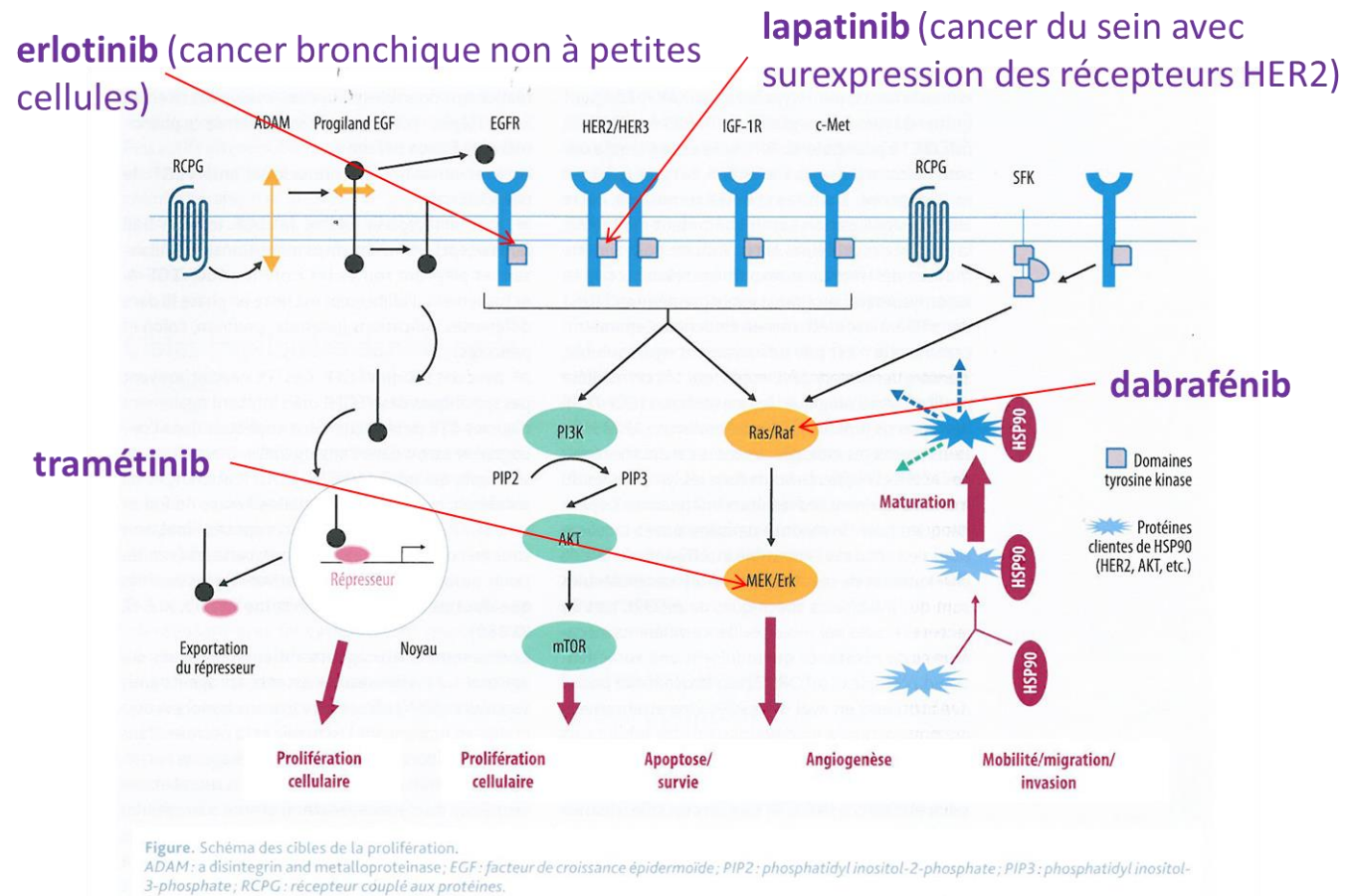
Antagonisme compétitif de l'ATP au niveau du domaine catalytique de la kinase



Particularités:

- Inhibition de **plusieurs protéines kinases**
- Bonne absorption **per os**, métabolisation par les **CYP3A4**
- Facteurs d'échappement:
 - Présence initiale ou émergence de résistance sur les gènes codant pour les TK
 - Développement de voies de signalisation secondaire
- **Effets indésirables fonction de la cible**

Les inhibiteurs de TK



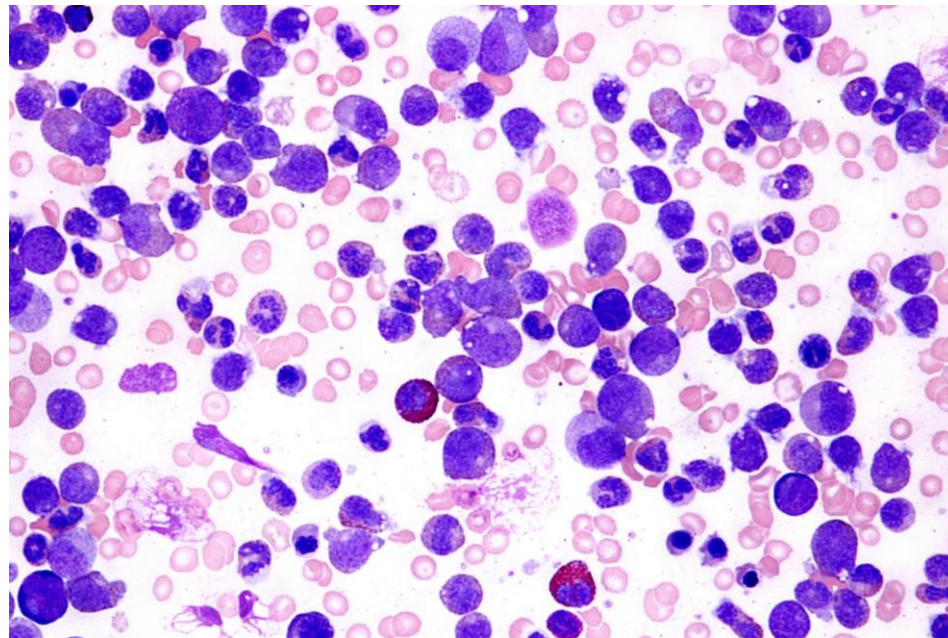
dabrafénib + tramétinib : mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600

etc ...

Exemple: l'imatinib

Mécanisme d'action:

- Inhibition puissante de la **protéine BCR-ABL**
- inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires BCR-ABL + (LMC+++)



Exemple: l'imatinib

Echappement:

Mutation de résistance à l'imatinib

→ Nilotinib, dasatinib
Affinité >> site de liaison ATP
+++ cancers résistants à l'imatinib

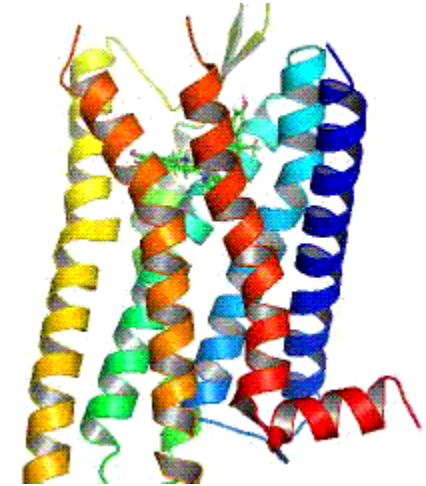
Table 3. BCR-ABL Point Mutations Associated with Imatinib Resistance in Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.

Nucleotide Change ^a	Amino Acid Change ^b	Proposed Mechanism of Resistance	Cases ^c <i>no. detected/no. tested</i>	Source
A1094G	M244V (M263V)	Impairs conformational change (?)	1/32 1/66	Shah et al. ¹¹⁹ Hochhaus et al. ¹²⁰
G1113A	G250E (G269E)	Impairs conformational change	2/28 2/32	Branford et al. ¹²¹ Shah et al. ¹¹⁹
A1119G	Q252R (Q271R)	Impairs conformational change	1/32	Shah et al. ¹¹⁹
G1120C/T	Q252H (Q271H)	Impairs conformational change	6/32 1/66	Shah et al. ¹¹⁹ Hochhaus et al. ¹²⁰
T1121C	Y253H (Y272H)	Impairs conformational change	2/8 1/28 2/32 4/66	von Bubnoff et al. ¹¹⁶ Branford et al. ¹²¹ Shah et al. ¹¹⁹ Hochhaus et al. ¹²⁰
A1122T	Y253F (Y272F)	Impairs conformational change	3/32 1/66	Shah et al. ¹¹⁹ Hochhaus et al. ¹²⁰
G1127A	E255K (E274K)	Impairs conformational change	1/12 2/8 4/28 6/9 10/32 3/66	Barthe et al. ⁹⁸ von Bubnoff et al. ¹¹⁶ Branford et al. ¹²¹ Hofmann et al. ¹²² Shah et al. ¹¹⁹ Hochhaus et al. ¹²⁰
A1128T	E255V (E274V)	Impairs conformational change	1/8 1/66	von Bubnoff et al. ¹¹⁶ Hochhaus et al. ¹²⁰
T1405C	F311L (F330L)	Unknown	1/24	Roche-Lestienne et al. ¹¹⁸
C1308T	T315I (T334I)	Affects imatinib binding	2/8 10/32 3/28 1/9 3/24 6/66	von Bubnoff et al. ¹¹⁶ Shah et al. ¹¹⁹ Branford et al. ¹²¹ Hofmann et al. ¹²² Roche-Lestienne et al. ¹¹⁸ Hochhaus et al. ¹²⁰
C1315G	F317L (F336L)	Affects imatinib binding	1/28 3/32	Branford et al. ¹²¹ Shah et al. ¹¹⁹
T1392C	M343T (M362T)	Unknown	1/32	Shah et al. ¹¹⁹
T1416C	M351T (M370T)	Impairs conformational change	2/28 10/32 1/24 4/66	Branford et al. ¹²¹ Shah et al. ¹¹⁹ Roche-Lestienne et al. ¹¹⁸ Hochhaus et al. ¹²⁰
A1428G	E355G (E374G)	Impairs conformational change	1/32 1/66	Shah et al. ¹¹⁹ Hochhaus et al. ¹²⁰
T1439G	F359V (F378V)	Affects imatinib binding (?)	2/32	Shah et al. ¹¹⁹
G1499A	V379I (V398I)	Impairs conformational change (?)	1/32	Shah et al. ¹¹⁹
T1508C	F382L (F401L)	Unknown	1/32	Shah et al. ¹¹⁹
T1523A	L387M (L406M)	Impairs conformational change (?)	1/32	Shah et al. ¹¹⁹
A1551G	H396R (H415R)	Impairs conformational change (?)	3/32 1/66	Shah et al. ¹¹⁹ Hochhaus et al. ¹²⁰

Les récepteurs couplés aux protéines G

Généralités

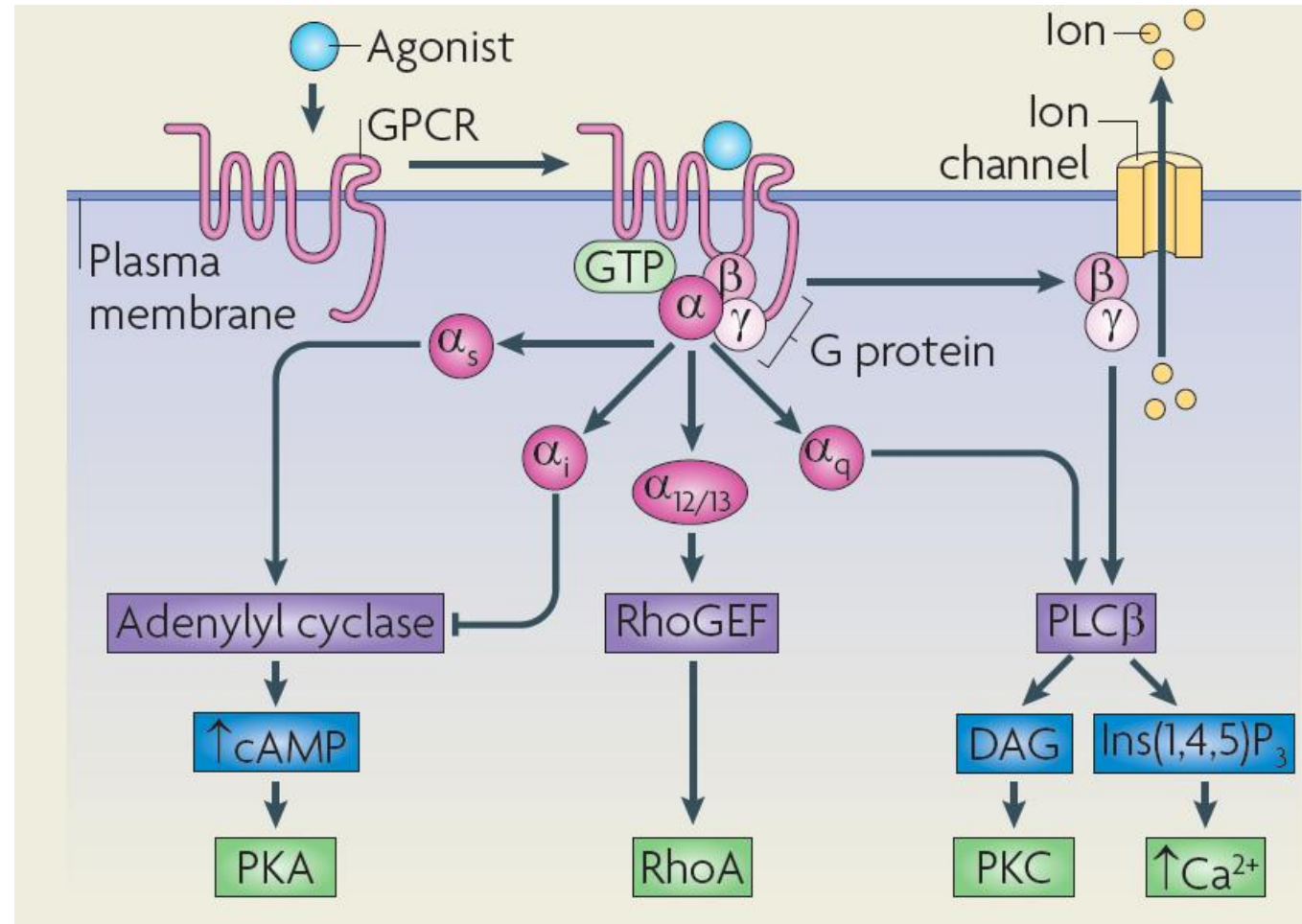
Superfamille de plus de 400 récepteurs (*adrénaline, acétylcholine, dopamine, sérotonine, histamine...*)



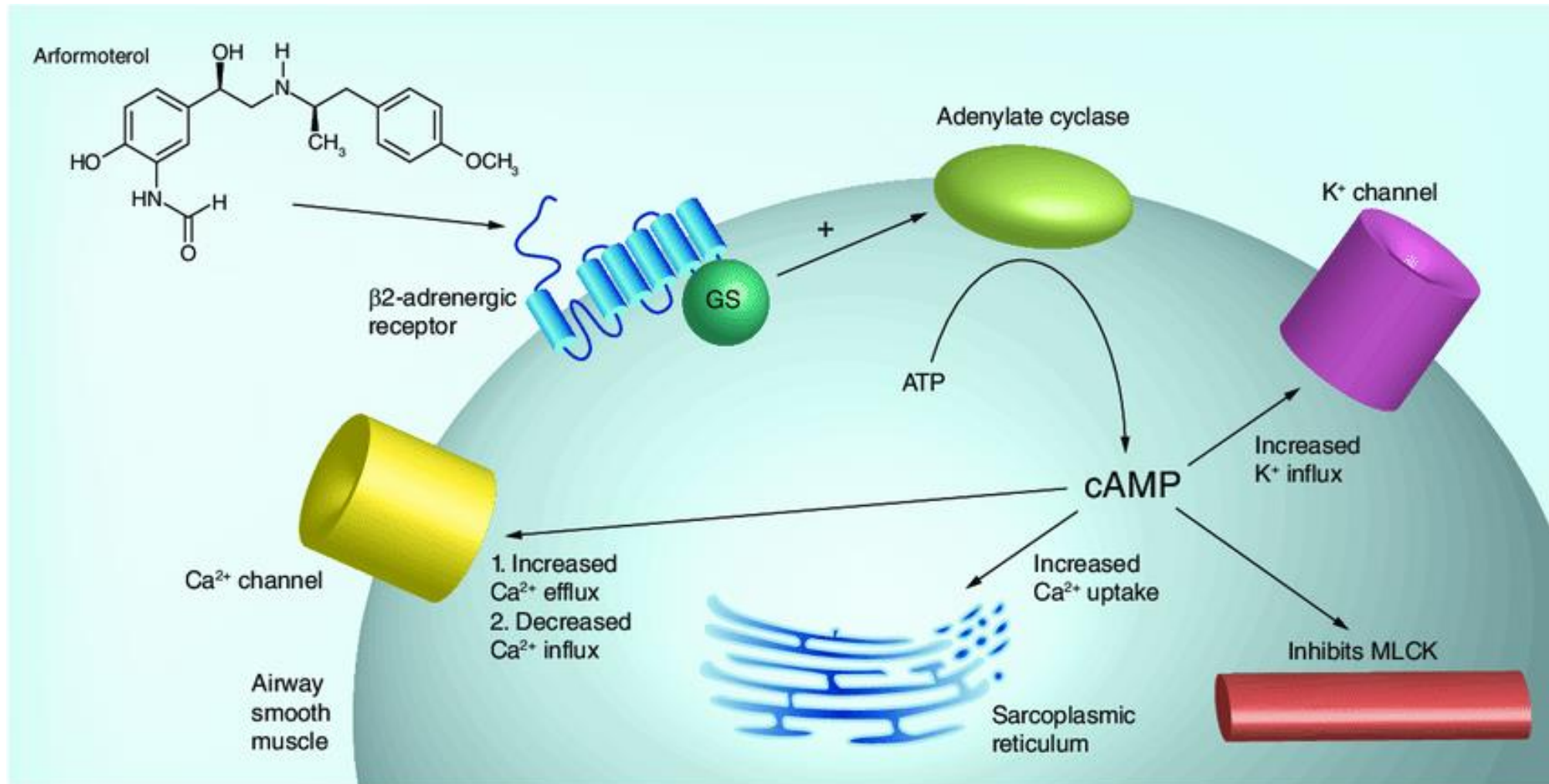
Prototype = **R β 2 adrénergique**

- Structure /mode d'activation
- Domaine Extra ζ /7 passages transmembranaires/domaine intra ζ catalytique
- Cascade de phosphorylation

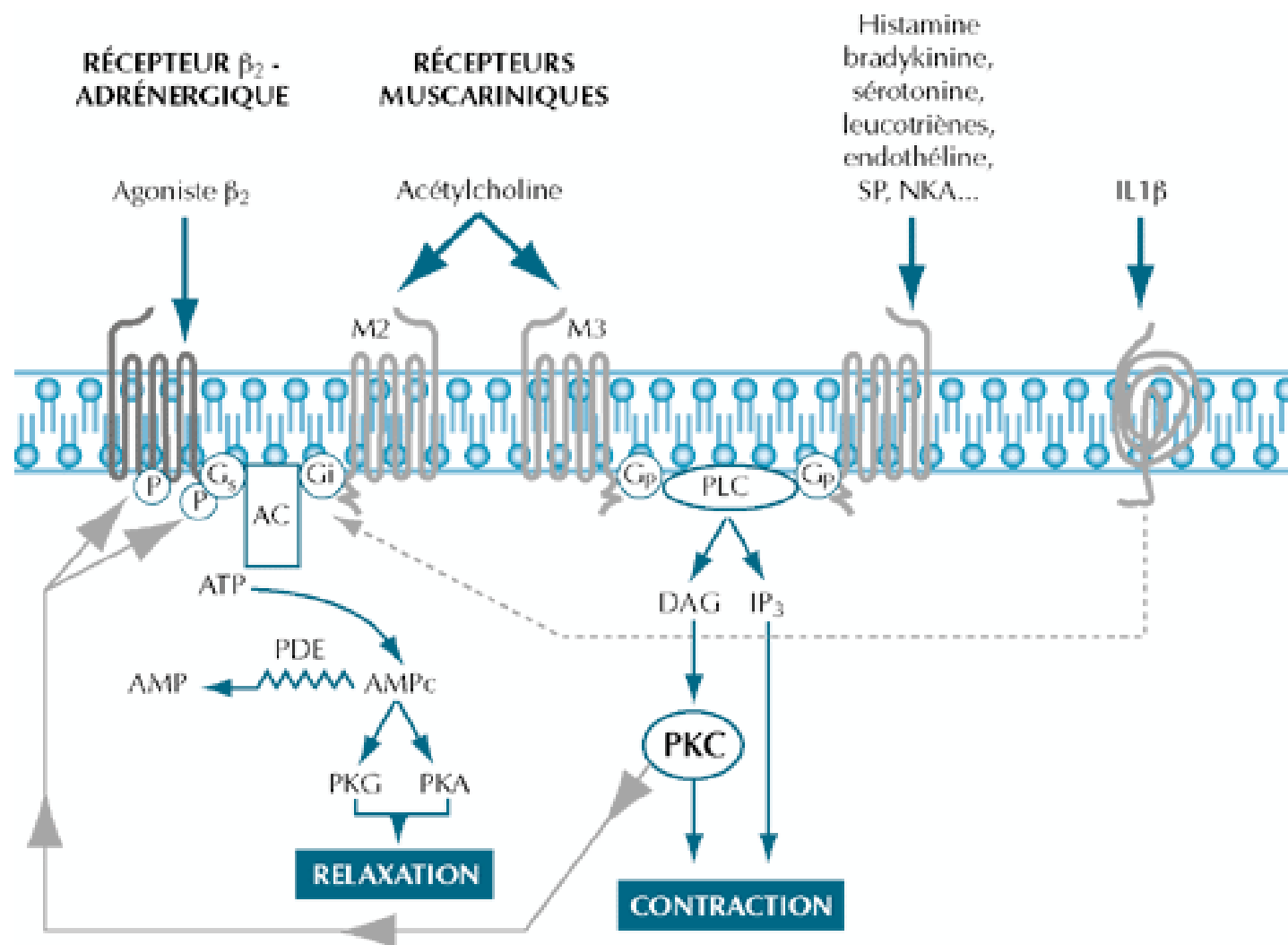
Mécanisme



Généralités



Mécanisme de régulation inter-récepteurs

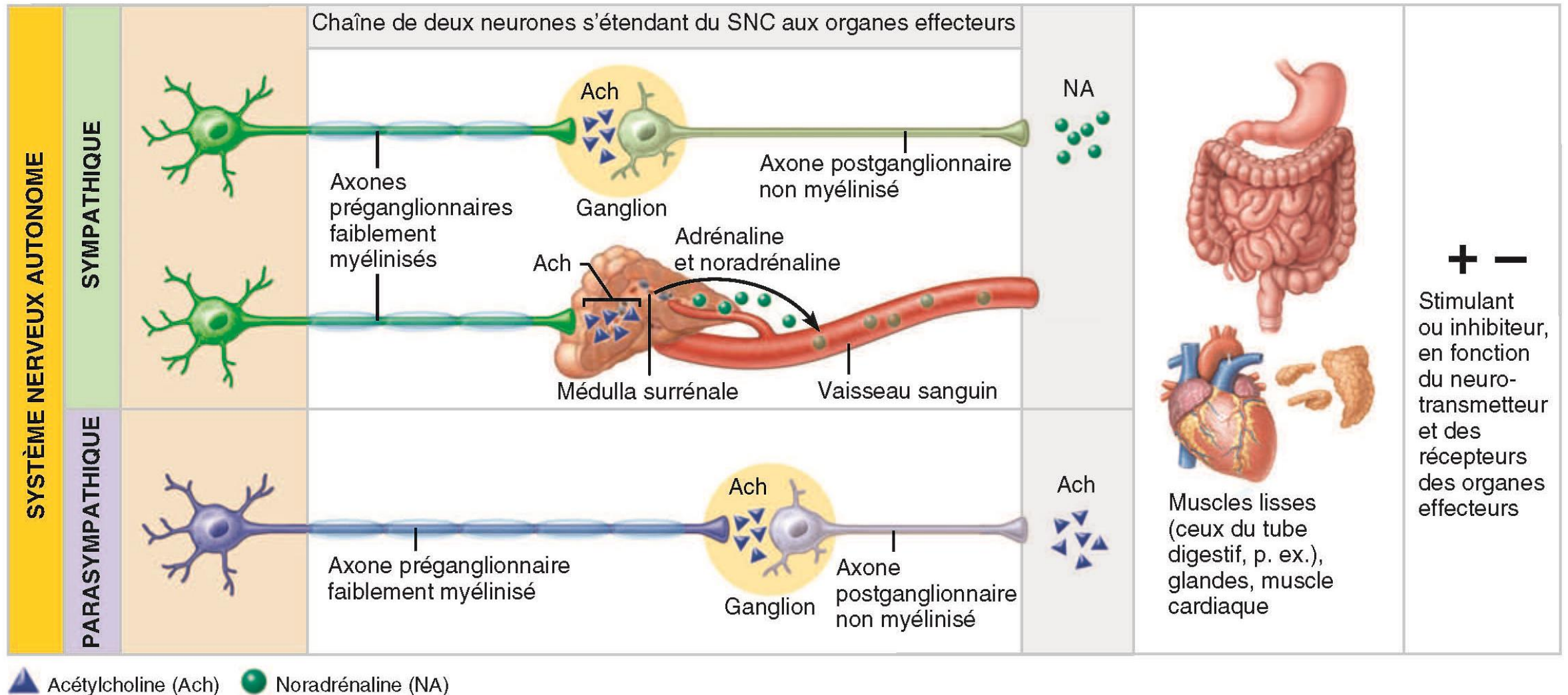


Cible en pharmacologie clinique

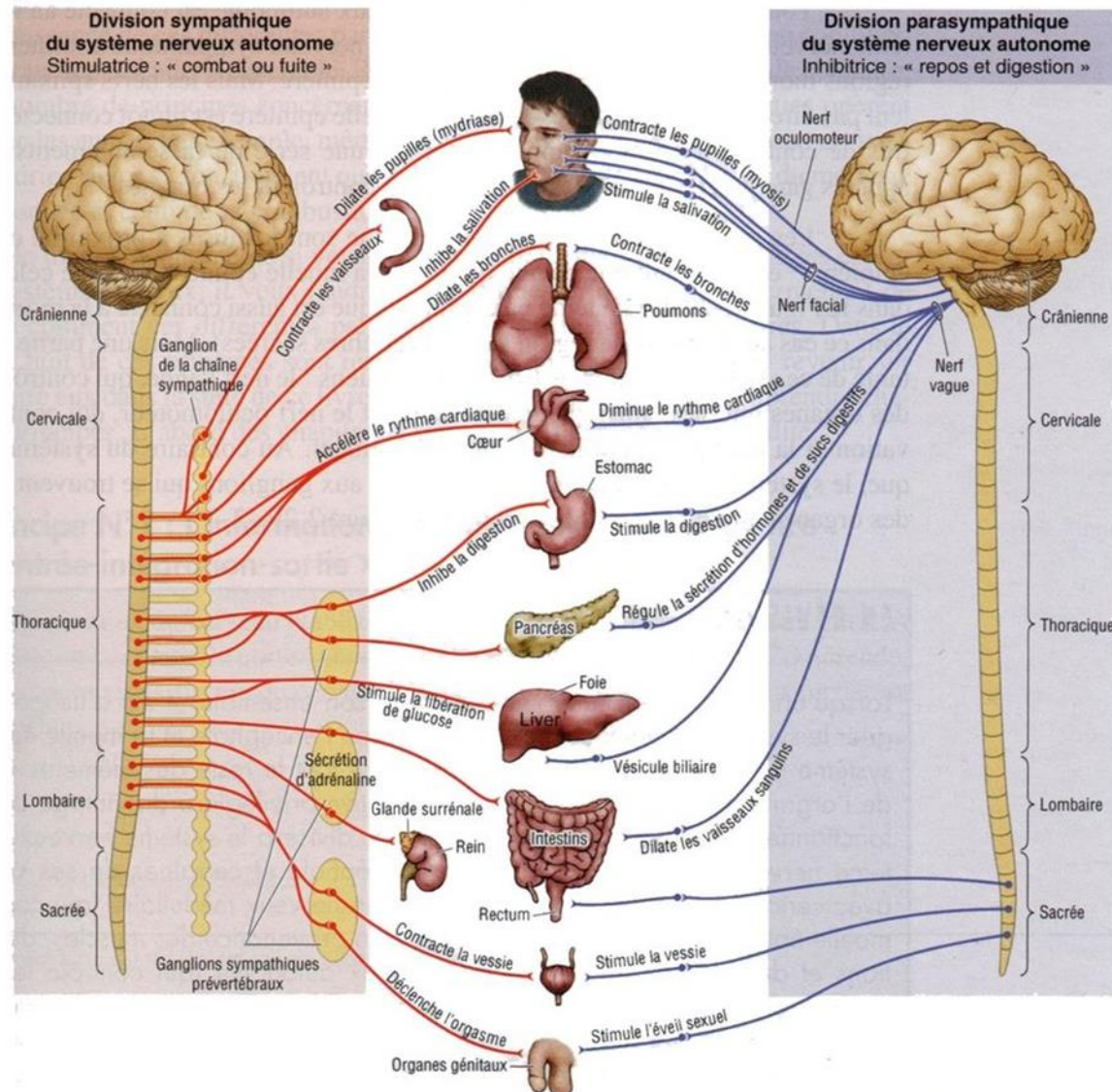
Proteine	récepteur	2 nd messenger
Gs	β-Adrenergic amines, glucagon, histamine, serotonin, and many other hormones	aug Adenylyl cyclase => aug cAMP
Gi1, Gi2, Gi3	alpha2-Adrenergic, acetylcholine (muscarinic), opioids, serotonin, and many others	dim Adenylyl cyclase dim cAMP
G olf	Odorants (olfactory epithelium)	aug Adenylyl cyclase => aug cAMP
Go	Neurotransmitters in brain (not yet specifically identified)	pas clair
Gq	Acetylcholine (muscarinic), bombesin, serotonin (5-HT1C), and many others	aug Phospholipase C => aug IP3, diacylglycerol, cytoplasmic Ca ²⁺
Gt1, Gt2	Photons (rhodopsin and color opsins in retinal rod and cone cells)	aug cGMP PDE=> dim cGMP (phototransduction)

Cardiovasculaire,
neuropsychiatrie, urologie,
pneumo....

Exemple: le système nerveux autonome

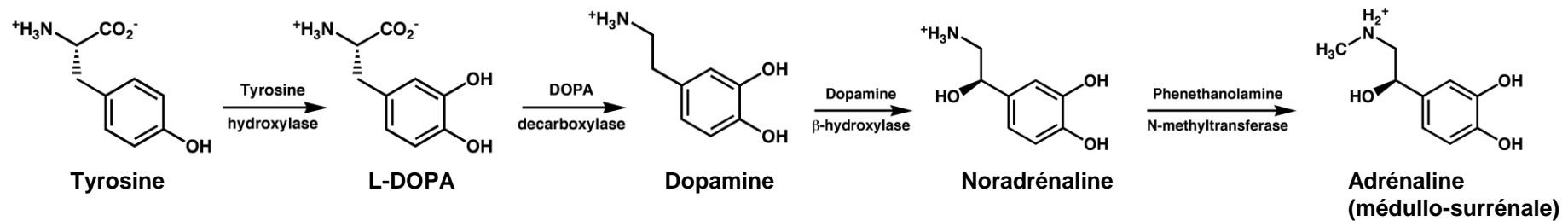
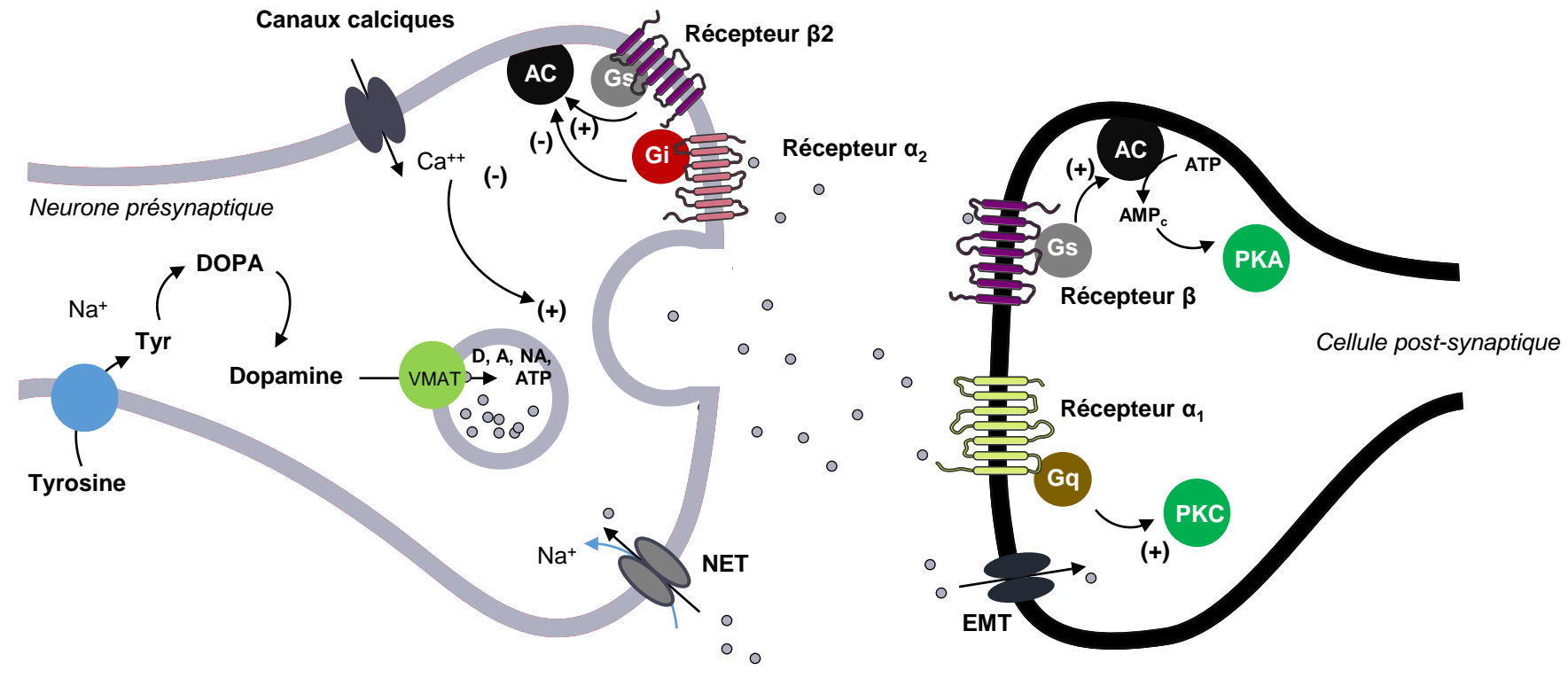


Exemple: le système nerveux autonome



→ Fonctions entièrement médiées par des récepteurs couplés à des protéines G

Exemple: la synapse adrénérgique



Exemple: les agonistes bêta-2 ou bêta-2 mimétique

Stimulation des récepteurs adrénergiques β_2

→ Bronchodilatation, vasodilatation, **relaxation musculaire lisse**

→ Indications: Asthme, BPCO, tocolyse...

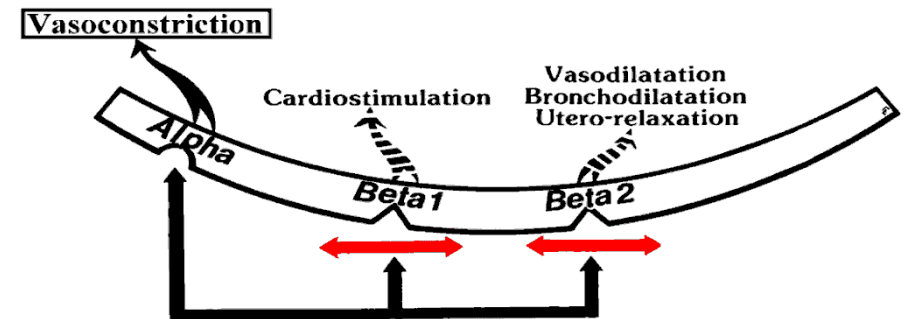


Exemple: les antagonistes bêta-adrénergiques ou bêta-bloquants

Bloquage des récepteurs adrénergiques β

→ **Ralentissement du cœur, inhibition du système rénine angiotensine...**

→ Indications: angor, insuffisance cardiaque, HTA



Conclusion

Deux grandes voies de transduction du signal avec comme point de départ:

- Les tyrosine-kinases
- Les protéines G

→ **Multiples cibles** et médicaments développés +++

