

CHAPITRE VI. ANOMALIES DE SIGNALISATION ET PATHOLOGIES

Depuis la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, et grâce à la rénovation de la biologie moléculaire, le cancer et certains pathologies apparaissent comme des maladies de la signalisation.

I. Anomalie dans l'expression protéique et pathologie (ex : EGF-R, p21ras et oncogène)

Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) sont une famille de molécules impliquées dans divers processus biologiques pour lesquels ils jouent un rôle essentiel, tels que le métabolisme, le contrôle du cycle cellulaire, la survie, la prolifération, la croissance ou encore la motilité cellulaire. 58 RTK classés en 20 sous-familles sont présents chez l'homme. De plus, lorsqu'ils sont génétiquement altérés (amplification, mutations et protéines de fusion) ou surexprimés, peuvent être impliqués dans la prolifération et la survie des cellules tumorales et constituent donc dans de nombreux cancers de bonnes cibles thérapeutiques.

I.1. Protéines RAS et cancer

Les protéines RAS (HRAS, NRAS, KRAS) sont des petites GTPases qui font parties de la famille des protéines G monomériques impliquées dans la transduction du signal. Les protéines RAS sont impliquées dans l'activation de nombreuses voies de signalisation, contrôlant la transcription, le cycle cellulaire, la survie, la migration, et la prolifération cellulaire mais aussi l'endocytose. Des mutations somatiques entraînant des gains de fonction de RAS sont fréquemment retrouvées dans les cancers, c'est pourquoi on parle de « l'oncogène RAS ».

Les mutations de RAS sont retrouvées dans environ 30% des cancers humains. Les différents membres de la famille des protéines RAS sont spécifiquement retrouvés mutés dans différents types de cancers. Ainsi, les mutations de KRAS sont prévalentes dans les cancers colorectaux, les cancers de l'endomètre, du poumon et du pancréas. Les mutations de NRAS et KRAS sont retrouvées dans les myélomes. Dans les cancers de vessie, on trouve dans l'ordre de fréquence de mutations HRAS, KRAS et très peu souvent NRAS. Dans la plupart des cas, les mutations du gène RAS sont des mutations somatiques faux-sens conduisant à la substitution d'un acide aminé aux positions 12,13 et 61.

I.2. Les récepteurs FGFR et le cancer

La famille des récepteurs FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) est constituée de 4 membres : FGFR1 à 4. Les récepteurs FGFR sont impliqués dans divers processus biologiques au cours du développement embryonnaire mais aussi à l'âge adulte, tels que la prolifération cellulaire, la croissance, la survie, la différenciation et la migration.

Un récepteur FGFR est constitué de trois domaines : un domaine extracellulaire, comprenant un peptide signal au niveau N-terminale, 3 domaines immunoglobulines (Ig I, II et III), un acide box, un domaine transmembranaire, et un domaine intracellulaire correspondant au domaine tyrosine kinase.

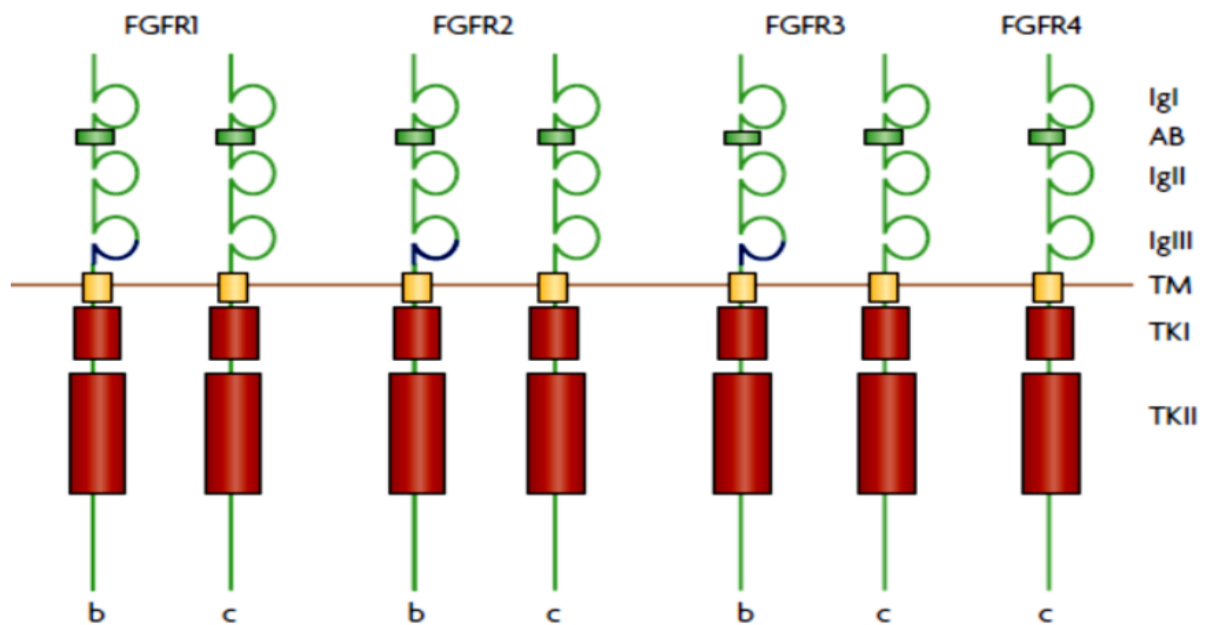


Figure VI. 1. Structure des récepteurs FGFR [47].

Dans le cadre du cancer plusieurs types d'altérations peuvent induire une activation non contrôlée des FGF récepteurs. Ces altérations sont :

- **Implication du ligand FGF**: l'activation des récepteurs FGFR peut être dérégulée via les ligands FGF. La cellule peut se mettre à produire de fortes concentrations de ligand FGF, ce qui peut induire une sur-activation de l'activité kinase du récepteur FGFR et des voies de signalisation sous-jacentes. Une variation de l'épissage de l'ARNm du récepteur FGFR exprimé peut entraîner une modification du type de ligand que le FGFR fixe habituellement pour être activé (figure VI.2. B (1et 2)).
- **Implication des mutations ou apparition de protéines de fusion** : des mutations du récepteur FGFR peuvent entraîner une dimérisation constitutive de celui-ci, ou une activation permanente du domaine tyrosine kinase. Des protéines de fusion ont été

observées dans différents types de cancer pour les 4 récepteurs FGFR (FGFR1- 4). Les protéines de fusion (fusion avec une région promotrice ou avec un facteur de transcription, ou avec un gène permettant un dimérisation constitutive, exemple du produit de fusion FGFR3-TACC3), tout comme les mutations peuvent conduire à une surexpression du récepteur (figure VI.2. B (3 et 4)).

- **Amplification du récepteur** : l'amplification du gène codant pour un récepteur FGFR entraîne généralement une surexpression de celui-ci et une activation aberrante des voies de signalisation qu'il active (figure VI.2. B (5)).
- Un autre mécanisme peut être impliqué dans la dérégulation de l'activation des voies de signalisation par les récepteurs FGFR, c'est la régulation négative du fonctionnement des régulateurs négatifs décrits précédemment que sont les protéines SPRY et MPK3.

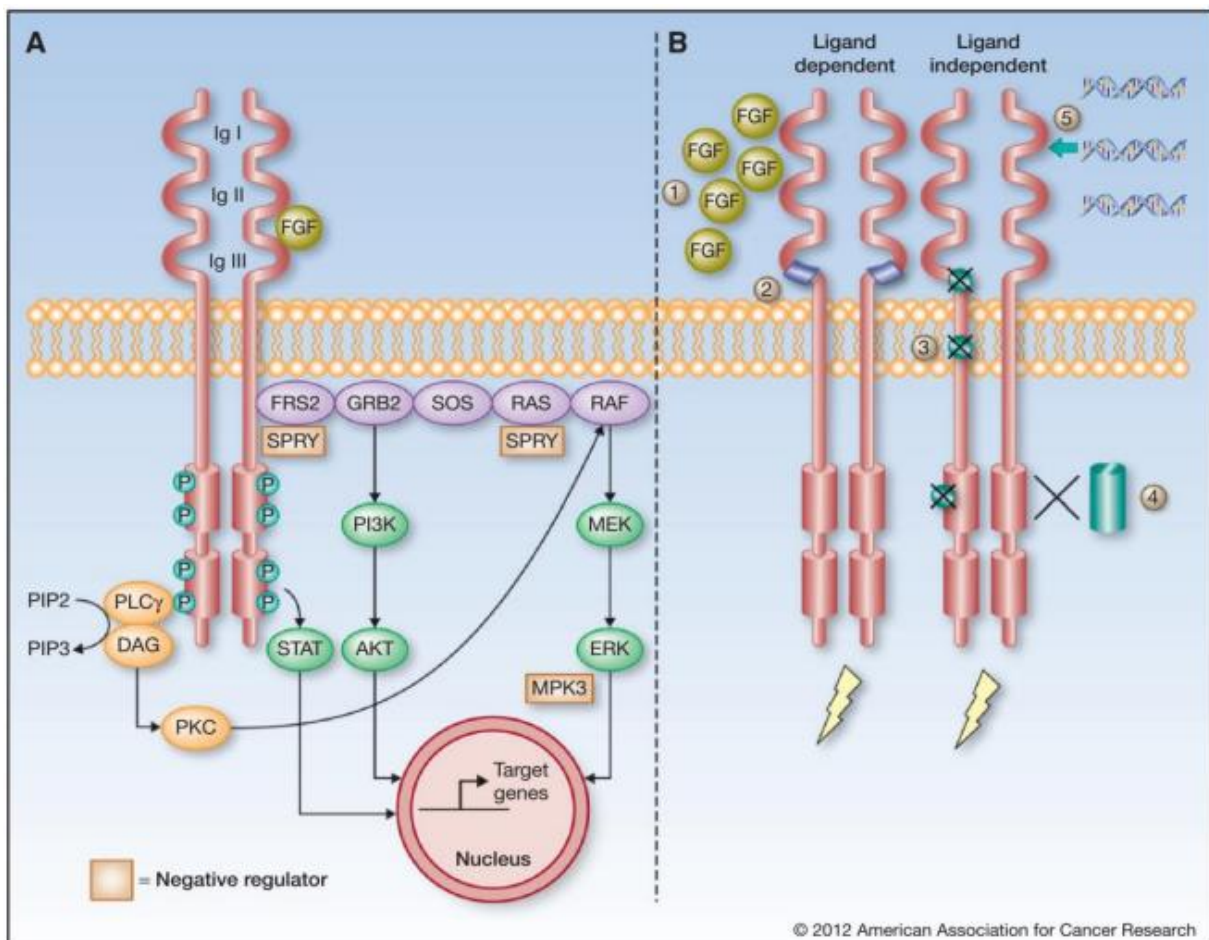


Figure VI. 2. Structure, voies de signalisation, et dérégulations des récepteurs FGFR dans le cancer. (1 ; 2) : Régulation via les FGF ligands, (3 ;4) : Mutations et protéines de fusion, (5) : Amplification du gène codant pour le récepteur [47].

II. Anomalies de tri protéiques et pathologies héréditaires (mitochondries, lysosomes, noyau)

II.1. Pathologies mitochondriales

Les maladies mitochondriales représentent un groupe d'atteintes dont le dénominateur commun est un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire et se traduisent donc par un déficit énergétique. Les patients sont des enfants ou des adultes et une maladie mitochondriale peut se manifester à tout âge, de la période néonatale jusqu'à une période avancée de la vie. Les mitochondries étant présentes dans toutes les cellules, une pathologie mitochondriale peut toucher n'importe quel tissu ou organe. L'expression clinique de ces affections est donc très hétérogène (encéphalomyopathie, retard mental, épilepsie, diabète, cardiomyopathie, surdité, cécité, insuffisance hépatique...). Les maladies mitochondriales sont hétérogènes sur le plan génétique, liées soit à des mutations de l'ADN mitochondrial, soit à des mutations dans des gènes nucléaires qui restent à identifier chez la majorité des patients. L'identification des mutations responsables est importante pour le diagnostic mais également pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

Tableau VI.1. Signes cliniques observés dans les maladies mitochondriales [48].

<p>Atteinte neurologique</p>	<p>Hypotonie et grande acidose lactique néonatale (décès généralement avant 1 an) Encéphalomyopathie nécrosante subaiguë (débutant généralement avant 1 an, parfois plus tard) Atteinte cognitive : régression psychomotrice, retard mental, démence juvénile Encéphalopathies épisodiques (déficit sensitivomoteur avec troubles de la conscience et/ou de la vigilance) ou fixées Épilepsie partielle ou généralisée (souvent sévère et pharmacorésistante), état de mal épileptique, myoclonies Ataxie cérébelleuse Pseudo-accidents vasculaires Syndrome extrapyramidal et mouvements anormaux (dystonie) Atteinte médullaire : syndrome cordonal postérieur, syndrome pyramidal Migraine Myopathie débutant parfois en période néonatale, rhabdomyolyse, myoglobulinurie</p>
-------------------------------------	---

	<p>récurrente, faiblesse musculaire, myalgie, fatigabilité à l'effort, ptosis, ophtalmoparésie</p> <p>Neuropathie</p> <p>Dysautonomie</p>
Atteinte neurosensorielle	<p>Baisse d'acuité visuelle, hémianopsie latérale homonyme ou cécité</p> <p>Atrophie optique, rétinite pigmentaire</p> <p>Hypoacousie</p>
Atteinte cardiaque	<p>Cardiomyopathie hypertrophique (plus rarement dilatée) pouvant débuter dès la période néonatale, parfois associée à une non-compaction du ventricule gauche</p> <p>Bloc de conduction</p>
Atteinte hépato-gastrointestinale	<p>Insuffisance hépatique dans les premières heures de vie évoluant vers le décès, dysfonctionnement hépatocellulaire (syndrome d'Alpers)</p> <p>Hépatomégalie, cirrhose</p> <p>Insuffisance pancréatique exocrine</p> <p>Vomissements, diarrhée</p> <p>Pseudo-obstruction intestinale chronique idiopathique (adolescents > nourrissons)</p>
Atteinte rénale	<p>Tubulopathie proximale pouvant débuter dès la période néonatale</p> <p>Néphropathie tubulo-interstitielle (plus rare)</p>
Atteinte hématologique	<p>Anémie sidéroblastique</p> <p>Thrombopénie</p> <p>Neutropénie</p>
Atteinte endocrinologique	<p>Retard de croissance intra-utérin, retard staturopondéral</p> <p>Diabète insulino et non insulino-dépendant</p> <p>Hypoglycémie</p> <p>Déficit en GH, hypoparathyroïdisme, hyperaldostéronisme</p>

Voici quelques exemples de maladies mitochondriales :

- **Syndrome de Leigh**

La maladie de Leigh est un trouble neurologique grave qui se manifeste généralement au cours de la première année de vie. Elle se caractérise par des problèmes évolutifs de la déglutition, une prise de poids insuffisante, une hypotonie, une faiblesse, une ataxie, une ophtalmoplégie, un nystagmus et une atrophie optique ainsi qu'une acidose lactique. Les patients meurent généralement dans les 2 à 3 ans, généralement par insuffisance respiratoire. L'imagerie montre des lésions dégénératives des ganglions de la base, du cervelet et du tronc cérébral. La maladie de Leigh résulte de mutations de l'un des plus de 75 gènes nucléaires ou du mtDNA impliqués dans la production d'énergie dans les mitochondries.

- **Syndrome MELAS**

Des mutations du gène mitochondrial codant l'*ARNt leucine* entraînent cette maladie neurodégénérative évolutive caractérisée par des épisodes répétés d'accident cérébral (métabolique) chimique, de myopathie et d'acidose lactique.

- **Déficit en cytochrome c oxydase**

Des mutations dans au moins trois gènes mitochondriaux peuvent provoquer une carence en cytochrome c oxydase, qui peut affecter plusieurs parties du corps, y compris les muscles utilisés pour le mouvement, le cœur, le cerveau ou le foie. Les gènes mitochondriaux associés au déficit en cytochrome c oxydase fournissent des instructions pour la fabrication de protéines qui font partie d'un grand groupe enzymatique (complexe) appelé cytochrome c oxydase (le complexe IV). Les mutations de l'ADNmt qui provoquent cette condition modifient les protéines qui composent la cytochrome c oxydase. Par conséquent, la cytochrome c oxydase ne peut pas fonctionner. Un manque de cytochrome c oxydase fonctionnelle perturbe la phosphorylation oxydative, provoquant une diminution de la production d'ATP.

II.2.Lysosomes et pathologies

Les troubles les plus fréquents de la fonction lysosomale sont attribués à des causes héréditaires constitutionnelles. L'ensemble de ces affections héréditaires constitue le groupe des maladies lysosomales de surcharge ou MLS.

Les MLS sont un ensemble d'affections génétiques rares, qui regroupe actuellement, plus d'une cinquantaine de maladies héréditaires du métabolisme. Elles sont dues à la perturbation du catabolisme des macromolécules au niveau du lysosome. L'absence et le défaut de dégradation de ces substrats, sont à l'origine dans un second temps, d'une surcharge cellulaire

progressive en composés partiellement ou non dégradés. Six types d'anomalies biochimiques sont reconnus de pouvoir déclencher une MLS :

- **Le défaut de synthèse d'une enzyme lysosomale**

C'est le cas le plus fréquent (environ 75% des MLS), généralement une ou plusieurs mutations sont à l'origine d'un déficit de l'activité catalytique d'une hydrolase lysosomale.

- **Le déficit d'une protéine activatrice ou d'un cofacteur d'une enzyme lysosomale**

Comme par exemple la β -glucocérébrosidase, l'enzyme déficitaire dans la maladie de Gaucher.

- **Le déficit d'une protéine qui stabilise un complexe enzymatique lysosomal**

La galactosialidose est une MLS caractérisée par un déficit combiné en α -D-neuraminidase et β -galactosidase lié à un déficit en « Protectrice Protein Cathepsine A (ou PPCA) ».

- **Le défaut de maturation extralysosomale de l'enzyme lysosomale**

Il s'agit essentiellement d'un défaut de modifications post-traductionnelles, par incorporation des résidus Mannose 6 Phosphate (M6P) ou de la formylglycine dans la partie C terminale des proenzymes lysosomales.

- **Le déficit d'un transporteur de la membrane lysosomale**

Parmi les protéines membranaires lysosomales, la sialine est un transporteur anionique qui assure la sortie de l'acide sialique (ou acide N-acétylneuraminique) du lysosome. Le déficit de ce transporteur est à l'origine de la maladie de surcharge en acide sialique libre (maladie de Salla).

- **Le défaut d'une molécule indispensable à la dynamique du système endosome/lysosome**

Dans la maladie de Danon, plusieurs mutations sont identifiées dans le gène LAMP2. LAMP2 est une protéine impliquée dans la fusion des lysosomes avec l'autophagosome, de ce fait, cette pathologie est caractérisée par une accumulation de vacuoles autophagiques dans de nombreux tissus.

II.3. Maladies du noyau

Il existe un lien étroit entre des anomalies de l'enveloppe nucléaire et de nombreuses maladies génétiques. Ces pathologies compromettent l'intégralité de l'organisme :

- tissus musculaires ;
- tissus cardiaques ;
- tissus nerveux.

L'exemple le plus connu de ces affections est celui de la progeria, une maladie grave dont le principal symptôme est un vieillissement accéléré qui réduit considérablement l'espérance de vie du patient. Ces maladies sont rassemblées au sein d'une même famille : les laminopathies. Ces dernières constituent un ensemble très hétérogène de maladies génétiques caractérisées par des mutations du gène LMNA codant des protéines nucléaires appelées lamines. Les lamines forment une couche, la lamina, qui tapisse la face intérieure du noyau, et lui confère sa forme. Associées à d'autres protéines, les lamines constituent le nucléosquelette qui occupe tout le volume nucléaire. Les lamines n'ont pas seulement un rôle dans l'architecture nucléaire, mais elles participent aussi à la transcription, à la duplication et à la réparation de l'ADN.