

Chapitre 6

Cytokines et récepteurs couplés à une activité tyrosine kinase

Nous donnerons au terme de « cytokine » un sens restreint, limité à ces facteurs protéiques extracellulaires, le plus souvent circulants, capables d'activer un groupe de récepteurs dépourvus d'activité tyrosine kinase mais couplés à une tyrosine kinase cytoplasmique sans fonction de récepteur. Ce terme de cytokine regroupe ainsi la plupart des interleukines (IL) et les interférons (IFN), ainsi que quelques hormones. Moins prépondérantes que les voies ouvertes par les RTK dans la genèse des cancers, ces voies sont toutefois cruciales pour le développement de nombreux cancers, en particulier les hémopathies malignes.

Cytokines et récepteurs

Mise en jeu des cytokines et de leurs récepteurs

La voie des cytokines (figure 6.1) est une variante originale et sans doute ancestrale de la voie des RTK, prépondérante dans les cellules médullaires et sanguines. Comme les récepteurs à activité tyrosine kinase, les récepteurs de cytokines sont des protéines à un seul domaine transmembranaire dont l'extrémité N-terminale est extracellulaire. Comme eux, ils doivent être dimérisés lors de leur activation, mais ils ne possèdent pas d'activité catalytique propre : ils sont couplés à deux molécules de tyrosine kinases cytoplasmiques de la famille JAK (*Janus kinases*), identiques ou différentes, auxquelles ils sont liés par des liaisons non covalentes. La dimérisation de ces récepteurs peut relever de deux types, le premier étant une hétérodimérisation entre une molécule α spécifique

et une molécule, β ou γ , commune à plusieurs récepteurs de la même sous-famille, le second une homodimérisation entre deux molécules spécifiques identiques. Il existe au moins 36 complexes de réception distincts, faits de l'assemblage de deux cytokines, deux molécules de récepteur, et deux tyrosine kinases cytoplasmiques.

Les cytokines activant ces récepteurs sont très diverses et leur nomenclature complexe ; on distingue deux groupes, celui des interleukines « classiques » (sous-familles IL2, IL6, IL3, IL12, facteurs de croissance hématopoïétiques, hormones) et celui des interférons (sous-familles IL10, IL20 et IFN). La plupart des cytokines, au contraire des facteurs de croissance, sont des protéines circulantes, agissant ainsi à distance des cellules qui les ont produites. On rencontre parmi les cytokines des facteurs hématopoïétiques stimulant la prolifération des érythrocytes (érythropoïétine ou EPO), des progéniteurs myéloïdes (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor* [GCSF], *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* [GMCSF]) et plaquettaires (thrombopoïétine [TPO]), des hormones comme l'hormone de croissance (GH), la prolactine et la leptine, de nombreuses interleukines, protéines de communication entre cellules sanguines circulantes, et enfin des interférons qui « interfèrent » avec la prolifération virale.

Les tyrosine kinases de la famille JAK sont au nombre de quatre : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK1. Elles présentent une certaine spécificité liée à la sous-famille de récepteurs. Grâce à leur dimérisation, les kinases ont d'abord la possibilité de s'autophosphoryler, puis de phosphoryler des résidus tyrosine du récepteur situés du côté

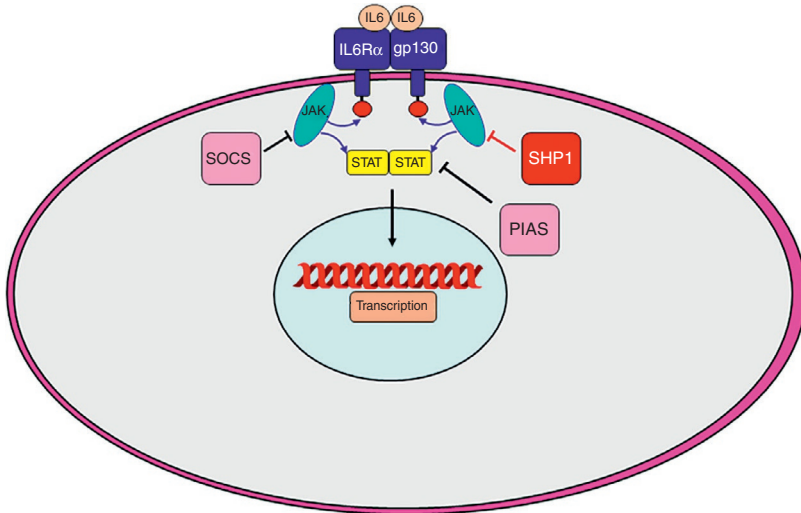


Figure 6.1. Voie des cytokines.

Les cytokines, ici l'IL6 comme exemple, activent un récepteur sans activité enzymatique mais couplé à une tyrosine kinase cytoplasmique de la famille JAK. Celle-ci active des facteurs de transcription de la famille STAT qui assurent la transcription de gènes de prolifération. La phosphatase SHP1, la protéine adaptatrice SOCS et les protéines PIAS sont des inhibiteurs de cette activation des facteurs STAT.

C-terminal. Ces résidus phosphotyrosine peuvent alors être reconnus par des protéines porteuses d'un domaine SH2, les protéines STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) qui, une fois en place, sont elles aussi phosphorylées par la kinase JAK. Une régulation négative de cette voie de signalisation est assurée d'une part par des protéines SOCS (*Suppressor Of Cytokine Signaling*) qui, dotées d'un domaine SH2, peuvent prendre la place des protéines STAT et bloquer ainsi leur activation; et d'autre part par la phosphatase SHP1 (*SH2-Domain-Containing Phosphatase*, gène *PTPN6*), elle aussi dotée d'un domaine SH2, qui, une fois liée au récepteur, déphosphoryle et inactive les kinases JAK.

Les sept protéines STAT sont utilisées de façon plus ou moins spécifique par les différents complexes de récepteur; ce sont des facteurs de transcription qui sont homo- ou hétéro-dimérisés lors de leur phosphorylation par une kinase JAK, le domaine SH2 de chaque monomère étant associé au résidu phosphotyrosine de l'autre monomère. Cette dimérisation peut être inhibée par fixation d'une protéine à domaine SH2, PIAS (*Protein Inhibitor of Activated STAT*), sur le résidu phosphotyrosine d'une protéine STAT. Les facteurs

STAT dimérisés et activés migrent alors dans le noyau cellulaire où ils activent la transcription de séquences d'ADN promotrices de gènes. Les gènes cibles de ces facteurs de transcription sont nombreux et sont souvent impliqués dans la prolifération; il existe une faible spécificité des gènes activés par les facteurs STAT, ainsi que de nombreuses redondances selon le tissu où ils interviennent.

Activation oncogénique des cytokines, de leurs récepteurs et des kinases associées

Ces altérations oncogéniques de cette voie sont recensées dans le [tableau 6.1](#).

- Au niveau des ligands, les cytokines elles-mêmes peuvent avoir un rôle dans la prolifération cellulaire et par conséquent être impliquées à des degrés divers dans l'oncogenèse; c'est en particulier le cas d'IL2, dont le gène subit une translocation dans certains lymphomes, et d'IL6. Le niveau d'expression des cytokines est souvent élevé dans les lymphomes, sans que des altérations génomiques soient identifiables.

Tableau 6.1 Gènes porteurs d'anomalies oncogéniques dans la voie des cytokines et de leurs récepteurs.

Fonction	Gène	Rôle oncogénique	Mécanisme oncogénique
Récepteurs de cytokines	<i>IL6ST</i>	O	M
	<i>IL7R</i>	O	M
	<i>IRF4</i>	O/S	F
	<i>CSF3R</i>	O	M
	<i>MPL</i>	O	M
	<i>CALR</i>	O	M
Tyrosine kinases	<i>JAK1</i>	O/S	M
	<i>JAK2</i>	O	M, F
	<i>JAK3</i>	O	M
Facteurs de transcription	<i>STAT3</i>	O	M
	<i>STAT5B</i>	O/S	M, F
	<i>STAT6</i>	O	F
	<i>SOCS1</i>	S	F

- En revanche, certains récepteurs de cytokines sont oncogéniques : c'est le cas du récepteur commun des interleukines de la famille de l'IL6, la protéine gp130, codée par le gène *IL6ST*, qui est activée par des mutations localisées dans le domaine de liaison à l'IL6. Des mutations du gène *CSF3R*, qui code le récepteur du GCSF sont rencontrées dans différents types de leucémies aiguës. Enfin, des mutations du récepteur de la thrombopoïétine (TPOR, gène *MPL*, *Myeloproliferative Leukaemia*) ont été rencontrées dans des syndromes myéloprolifératifs. En dehors de ces altérations génomiques existent des altérations épigénomiques concourant à l'oncogenèse : le récepteur spécifique de l'IL3, *IL3R α* , est surexprimé dans les blastes de la plupart des leucémies aiguës myéloïdes, et son récepteur commun, *IL3R β c*, peut être exprimé en tant qu'une isoforme tronquée qui le rend insensible à l'ubiquitinylation; de même, une isoforme tronquée du récepteur du GCSF, *GCSFR*, est associée à une suractivation de *STAT5*.
- Les kinases *JAK1*, *JAK2* et *JAK3* sont des produits d'oncogènes activés par divers types de mutations dans les hémopathies malignes; la mutation V617F du gène *JAK2* est caractéristique de plusieurs syndromes myéloprolifératifs.

- Les gènes *STAT3*, *STAT5B* et *STAT6*, codant trois facteurs de transcription STAT, présentent des mutations ou des translocations activatrices qui sont pro-oncogéniques, principalement dans les hémopathies malignes.
- Parmi les régulateurs négatifs de la voie (protéines SOCS et PIAS), seul *SOCS1* est un gène suppresseur de tumeurs dont les translocations entraînent la perte de fonction.

Ciblage des cytokines et de leurs récepteurs et des kinases associées

Les tyrosine kinases *JAK1* et *JAK2* associées aux récepteurs des cytokines peuvent être inhibées par divers ITK, qu'elles soient ou non mutées; le ruxolitinib est actuellement le seul composé ciblé disponible pour le traitement des syndromes myéloprolifératifs.

Tyrosine kinases et phosphatases cytoplasmiques

Voies où interviennent des tyrosine kinases et phosphatases cytoplasmiques

Outre les 58 tyrosine kinases à fonction de récepteur transmembranaire existent 32 tyrosine kinases cytoplasmiques impliquées elles aussi dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'adhésion et d'autres processus cellulaires. Ces protéines font souvent le lien entre des récepteurs de divers types et la voie de signalisation en aval. On peut citer les protéines *JAK*, couplées avec les récepteurs de cytokines (p. 43); les protéines de la famille *SRC* (*SFK*, *SRC-Family Kinases*) qui activent les récepteurs lymphocytaires; et les kinases *SYK* et *ZAP70* en aval de ces récepteurs (p. 143); la kinase *FAK* (gènes *PTK2* et *PTK2B*) en aval des intégrines; la kinase de Bruton (*BTK*) en aval de la voie des récepteurs lymphocytaires B; etc.

Les substrats de ces tyrosine kinases cytoplasmiques sont également substrats de tyrosine

phosphatases et il existe une balance entre les activités des deux types d'enzymes pour réguler le niveau de phosphorylation de ces substrats, qui sont des protéines effectrices de divers types. Nous avons vu ci-dessus les phosphatases SHP qui inactivent les kinases JAK; nous mentionnons pour mémoire les tyrosine phosphatases non réceptrices DUSP (voie des MAP kinases, p. 36), ainsi que la phosphatase PTPN1 impliquée dans la déphosphorylation des résidus tyrosine des RTK p. 26. Nous verrons, dans le chapitre sur le cycle cellulaire, les tyrosine phosphatases CDC25, p. 82.

Activation oncogénique des tyrosine kinases et phosphatases cytoplasmiques

Les tyrosine kinases cytoplasmiques et les tyrosine phosphatases sans fonction de récepteur présentent un certain nombre d'altérations oncogéniques (tableau 6.2), les premières surtout en tant que produits d'oncogènes, les secondes en tant que produits de gènes suppresseurs de tumeurs. Il existe toutefois des situations mixtes ou inversées qui résultent de fonctions particulières de ces enzymes dans les voies qui commandent prolifération et différenciation des cellules hématopoïétiques.

Tableau 6.2 Gènes porteurs d'anomalies oncogéniques dans la voie des tyrosines kinases et des tyrosines phosphatases cytoplasmiques.

Voie	Gène	Rôle oncogénique	Mécanisme oncogénique
Tyrosine kinases cytoplasmiques	<i>ABL1</i>	O	M, F
	<i>ABL2</i>	O	F
	<i>SRC</i>	O	M
	<i>LCK</i>	O	T
	<i>SYK</i>	O	T
	<i>BTK</i>	O/S	M
	<i>FES</i>	O/S	M, F
Tyrosine phosphatases cytoplasmiques	<i>PTK6</i>	O/S	M
	<i>PTPN6</i>	S	M
	<i>PTPN11</i>	O	M
	<i>PTPN13</i>	S	M

- Plusieurs tyrosine kinases cytoplasmiques sont oncogéniques, en dehors des protéines JAK. Les gènes codant les kinases *ABL1* et *ABL2* sont impliqués dans les hémopathies malignes, surtout après translocation; la translocation t(9;22) du gène *ABL1*, qui entraîne la formation de la protéine hybride BCR-*ABL1*, est caractéristique des leucémies myéloïdes chroniques. Les tyrosine kinases *SRC*, *FES*, *BTK*, *SYK* et quelques autres sont des produits d'oncogènes.
- La tyrosine phosphatase cytoplasmique SHP1 est codée par le gène suppresseur de tumeurs *PTPN6*; d'autres gènes codent des tyrosine phosphatases cytoplasmiques qui interviennent dans diverses voies de signalisation, comme *PTPN11* et *PTPN13*, qui se comportent, la première comme un oncogène, la seconde comme un gène suppresseur de tumeurs.
- Signalons enfin une protéine de liaison du calcium, la calréticuline (*CALR*), qui impliquée dans de nombreux processus cellulaires liés à la prolifération et à la différenciation des cellules hématopoïétiques. Son activité oncogénique serait liée à son activation du récepteur de la thrombopoïétine.

Ciblage des tyrosines kinases et phosphatases cytoplasmiques

La tyrosine kinase cytoplasmique *ABL1*, activée par la translocation t(9;22), a fait l'objet de développements pharmacologiques majeurs; les molécules actuellement disponibles sont nombreuses et sont prescrites dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, dans des lignes successives de traitement : imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib. Lorsque survient la mutation de résistance à l'imatinib T315I, seul le ponatinib conserve une efficacité.

Références

- Bollu LR, Mazumdar A, Savage MI, Brown PH. Targeting protein tyrosine phosphatases in cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:2136-42.
- Espada J, Martín-Pérez J. An update on Src family of nonreceptor tyrosine kinases biology. *Int Rev Cell Mol Biol* 2017;331:83-122.

- Frankson R, Yu ZH, Bai Y, et al. Therapeutic targeting of oncogenic tyrosine phosphatases. *Cancer Res* 2017;77:5701–5.
- Greuber EK, Smith-Pearson P, Wang J, Pendergast AM. Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2013;13:559–71.
- Igelmann S, Neubauer HA, Ferbeyre G. STAT3 and STAT5 activation in solid cancers. *Cancers* 2019;11:1428.
- Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Blood* 2017;130:2475–83.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311–28.
- Pilati C, Zucman-Rossi J. Mutations leading to constitutive active gp130/JAK1/ STAT3 pathway. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26:499–506.
- Setrerrahmane S, Xu H. Tumor-related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development. *Mol Cancer* 2017;16:153.
- Taher MY, Davies DM, Maher J. The role of the interleukin (IL)-6/IL-6 receptor axis in cancer. *Biochem Soc Trans* 2018;46:1449–62.
- Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol* 2014;26:54–74.