

Biologie cellulaire  
Cours n°7 le 12/12/07 à 8h30  
Prof : MC De Vernejoul  
Ronéotypeur : David Toulorge

## **Les facteurs de Croissance (suite)**

### **L'angiogenèse**

## Plan

### Suite des facteurs de croissance

#### I – Insulin like growth factor 1 et 2

- ✓ IGF1
- ✓ IGF2
- ✓ Protéines de liaison
- ✓ Récepteurs
- ✓ Fonctions biologiques des IGF
- ✓ IGF1 et mortalité
- ✓ Rôle biologique particulier des IGF
- ✓ Application

#### II – Transforming growth factor : TGF $\beta$

- ✓ Une famille de facteurs
- ✓ Stockage
- ✓ Activation du TGF  $\beta$
- ✓ Récepteurs du TGF  $\beta$
- ✓ Effet anti prolifératif du TGF  $\beta$
- ✓ Effet prolifératif du TGF  $\beta$
- ✓ TGF- $\beta$  : rôle physiopathologique

*Nota : ce qui est très important est en gras, ce qui n'est pas à connaître est en italique. Ce cours n'a duré qu'une heure, d'où le petit nombre (quoique ?) de pages.*

## I – Insulin like growth factors 1 et 2

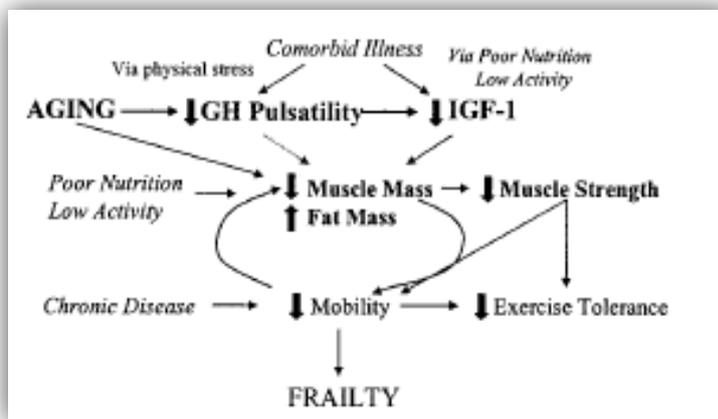
Ce sont des polypeptides dont la structure ressemble à celle de l'insuline (60% d'homologie avec l'insuline). Ils ont une taille de 7.5KDa et ont 70% d'homologie entre eux.

### ▪ IGF 1

Il est synthétisé dans le foie, et est sous forme majoritairement circulante chez l'adulte (à une concentration du ng/ml). Les laboratoires vont pouvoir le doser radio immunologiquement.

C'est une hormone endocrine dont la synthèse au niveau du foie est régulée par :

- **Hormone de croissance GH** (taux en croissance à l'adolescence)
- L'état nutritionnel (c'est-à-dire l'alimentation = **protides**)
- L'insuline
- L'activité physique



Il y a une évolution des taux plasmatiques d'IGF1 au cours de la vie.

Le taux d'hormone de croissance diminue à l'âge adulte, et encore plus avec le vieillissement. De plus, on a d'autres maladies (comorbidité), qui accentuent cette baisse via une baisse de la nutrition et de l'activité

physique. La force musculaire et la mobilité sont diminuées. La diminution du taux d'IGF1 est responsable d'un syndrome qu'on appelle la fragilité des gens âgés.

### ▪ IGF 2

Il est synthétisé par la plupart des cellules mésenchymateuses de l'organisme.

C'est un facteur **autocrine – paracrine** dont la synthèse est régulée comme pour IGF1, mais peut aussi être stimulée par d'autres facteurs endocriniens différents dans chaque tissu

### IGF1 et IGF2 ont des rôles de médiateurs de l'effet anabolique des autres hormones.

#### ▪ Protéines de liaison

Les protéines de liaison sont les « insulin like growth factor binding protein » = IGF – BP

6 différentes ont été décrites :

- IGFBP3 = principale forme de liaison dans le sérum humain

- IGFBP5 = principale forme de liaison dans les matrices extracellulaires.

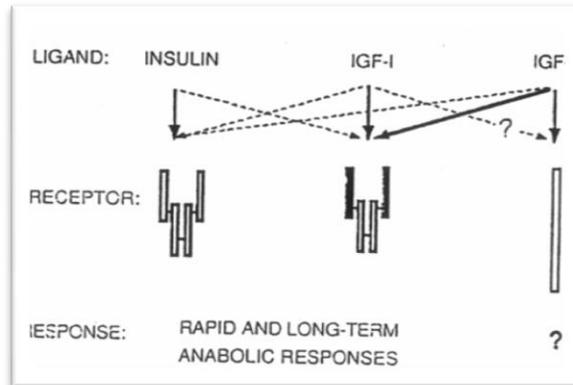
Elles modifient l'action en plus ou moins des IGF (modifient la fixation au récepteur) et ont leur propre régulation endocrinienne.

▪ **Récepteurs**

Il existe deux types de récepteurs :

- **Type 1** : c'est un tétramère similaire à celui de l'insuline, à activité tyrosine kinase. Il lie par ordre préférentiel décroissant IGF1, IGF2 et insuline.

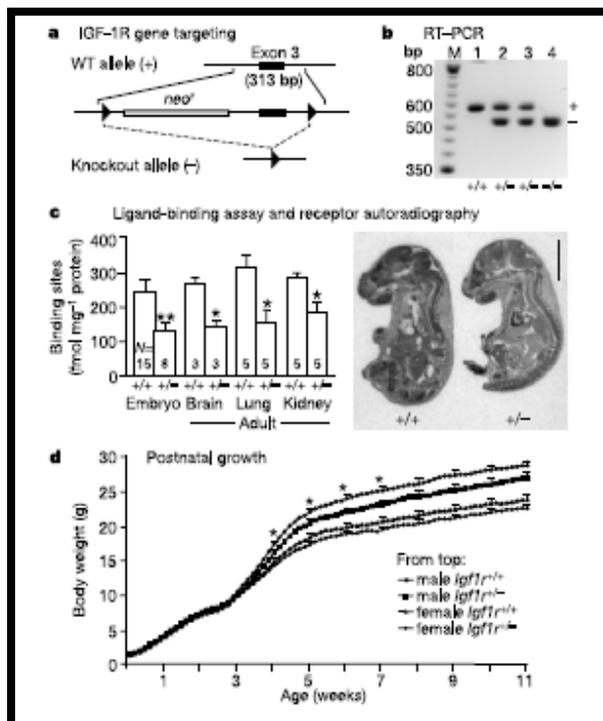
- **Type 2** : identique au récepteur pour le mannose 6 Phosphate. Il a un rôle dans la transduction du signal ? Sans aucun doute.



▪ **Fonctions biologiques des IGF**

Ils augmentent la prolifération et la différenciation des cellules mésenchymateuses, ainsi que la synthèse de matrice.

▪ **IGF1 et la mortalité**



On crée des souris knock out invalidées hétérozygotes (donc la moitié des récepteurs est invalidée). On n'a pas pris des souris homozygotes, afin d'avoir un phénotype moins grave) pour le récepteur IGF1 de type I.

→ La durée de vie est augmentée chez les souris femelle IGF-R1 hétérozygotes.

→ Les souris IGF-R1-/+ Résistent mieux à un stress oxydant par le parquat surtout les femelles.

Visiblement, un nombre moins grand de récepteurs à l'IGF1 entraîne moins de mortalité.

- **Rôle biologique particulier des IGF**

Augmentation du transport intracellulaire du glucose et des acides aminés (hypoglycémiant)

- **Application**

Au cours du vieillissement, les taux sériques et tissulaires d'IGF diminuent (hormone de croissance).

La diminution est parallèle à la synthèse de matrice avec le vieillissement.

L'utilisation thérapeutique est freinée par l'effet hypoglycémiant. Il y a un risque d'augmentation de la tumorigenèse. On l'utilise pour réparer la peau.

## II – Transforming growth factor $\beta$ : TGF $\beta$

- **Une famille de facteurs**

On trouve des TGF  $\beta$  de 1 à 6 (1 à 3 chez l'homme). Ils ont 70% d'homologie entre eux, BMP (Bone Morphogenic protein). C'est une hormone anti-mullérienne

Il s'agit de dimères de 25Kda, synthétisés sous forme **latente** (inactive). Ils sont synthétisés par toutes les cellules, en particulier les **plaquettes et les ostéoblastes**.

- **Stockage**

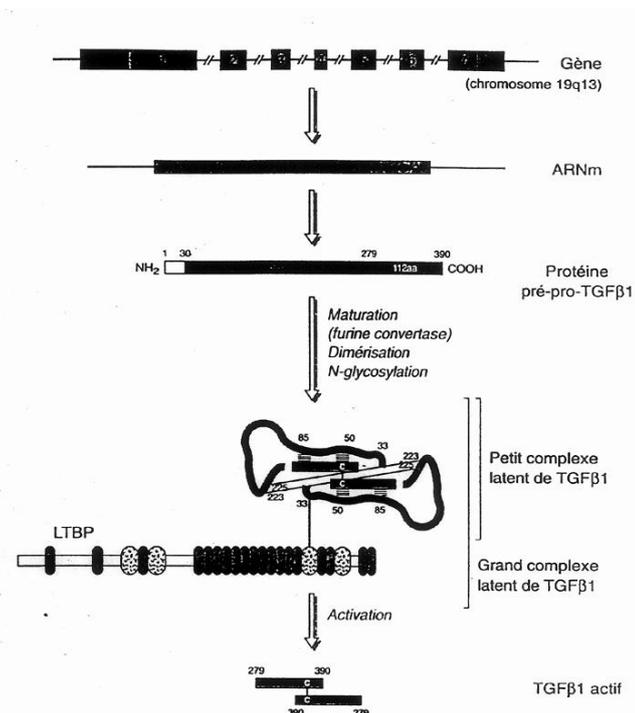
On les stocke dans les plaquettes et les os, sur les matrices extracellulaires, liés à de petits protéoglycanes (*décorine et biglycane*) ; sur la membrane des cellules, liés à un autre protéoglycane transmembranaire, le *bétaglycane* (*qui le présente au récepteur de type III*).

On trouve des récepteurs sur toutes les cellules.

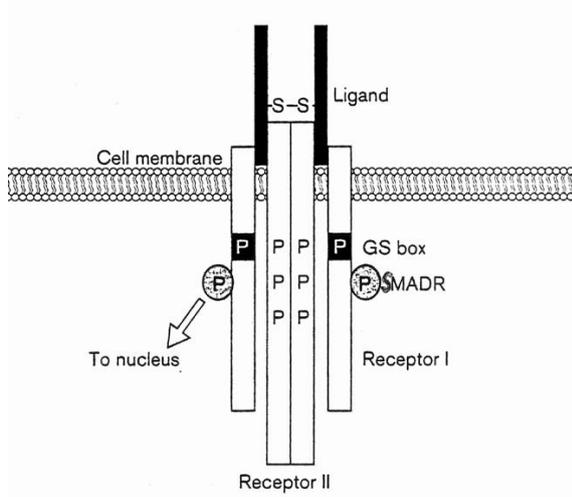
- **Activation du TGF  $\beta$**

La régulation de son activité biologique se fait par son **activation**.

Celle-ci se fait à pH acide (ostéoclaste) et avec une protéolyse (plasmine, cathépsine).



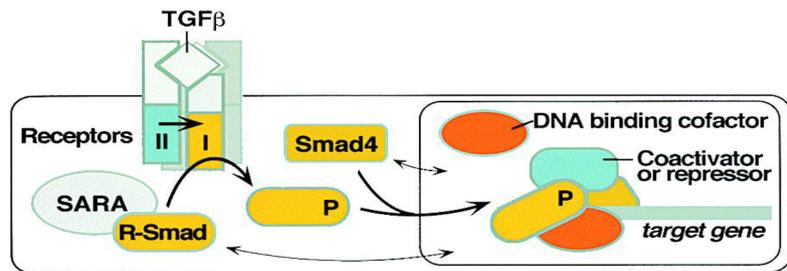
▪ **Récepteurs du TGF  $\beta$**



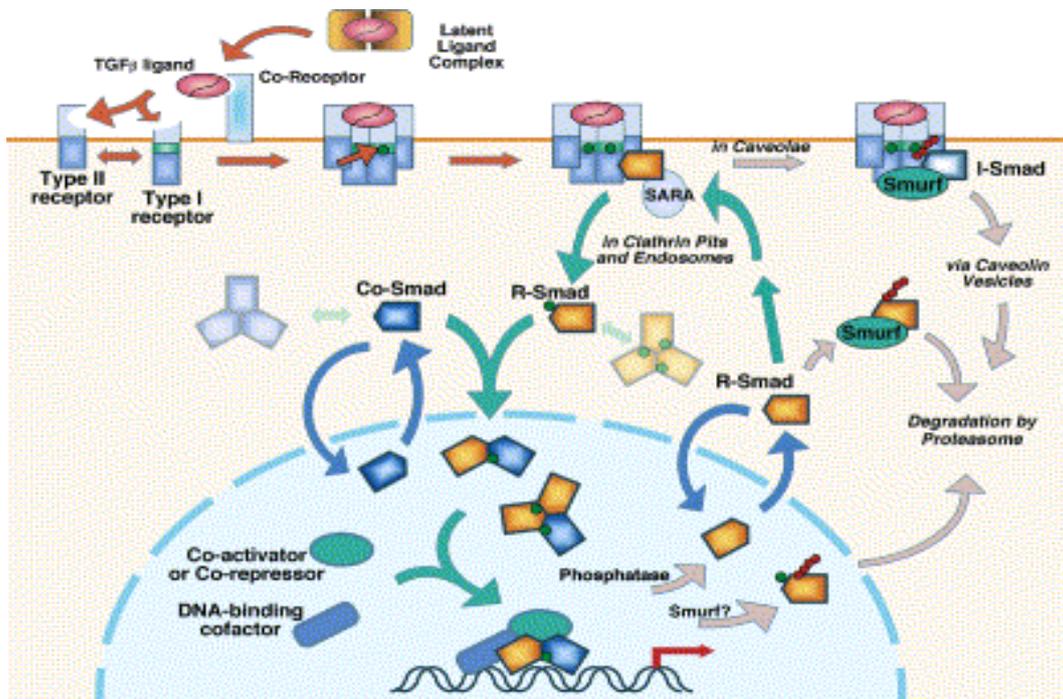
Liaison du ligand (dimère de TGF  $\beta$ ) au récepteur de type II  
 → Recrutement du récepteur de type I  
 → Formation d'hétérotétramère  
 → Phosphorylation du récepteur de type I  
 → Phosphorylation des protéines "smad"  
 (facteurs de transcription)  
 → Passage dans le noyau et activation de certains gènes.

Il y a différents TGF  $\beta$ , donc il ya différents récepteurs, donc différents smad, donc différents signaux au noyau

*L'activation du récepteur type I conduit à la phosphorylation des R-smad (smad 2 et 3...). Elles se détachent donc des SARA qui les maintenaient dans le cytoplasme, puis la Co-smad (smad 4) est recrutée*



*L'ensemble des smad passe dans le noyau et lie des corépresseurs ou activateurs sur le promoteur des gènes cibles.*



- **Effet anti prolifératif direct du TGF  $\beta$**

Le TGF  $\beta$  arrête les cellules en G1 (l'effet est réversible si on l'enlève) essentiellement en augmentant l'expression de la **CDI p27 qui se lie à CDK2-cycline E**. Le TGF  $\beta$  en inhibant ces complexes empêche la phosphorylation de Rb et donc la progression du cycle.

Dans les cellules épithéliales :

- hépatiques
- coliques
- kératinocytes

et dans certaines cellules tumorales

- **Effet prolifératif indirect du TGF  $\beta$**

Il agit sur les cellules mésenchymateuses :

- fibroblastes
- ostéoblastes

Mécanisme : Augmentation de la production de CSIS (qui est un proto oncogène, donc qui augmente la synthèse de la chaîne  $\beta$  de PDGF, qui favorise la prolifération car c'est un facteur de croissance) ce qui entraîne une augmentation de la prolifération des cellules qui possèdent un récepteur pour le PDGF (par effet autocrine).

- **TGF  $\beta$  : rôle physiopathologique**

Arguments expérimentaux animaux et humains en faveur d'un rôle dans la pathogénie des fibroses

TGF  $\beta$  et Immunorégulation : diminution de la prolifération des lymphocytes et monocytes, c'est de l'immunosuppression (les souris knock out ont une inflammation multifocale).

On peut l'utiliser en cancérologie, mais on l'utilise principalement pour la réparation des plaies en application locale.

Enfin, il existe une grande variété de maladies héréditaires dues à des mutations dans la voie du TGF  $\beta$ .

# L'angiogenèse

## Plan

### I – Qu'est ce que l'angiogenèse

- ✓ Définition
- ✓ Mécanisme
- ✓ L'angiogenèse, quand ?
- ✓ Facteurs de croissance angiogéniques
- ✓ Rôle des métalloprotéases (MMP) et intégrines dans l'angiogenèse

### II – VEGF

- ✓ Synthèse
- ✓ Récepteurs

### III - Applications

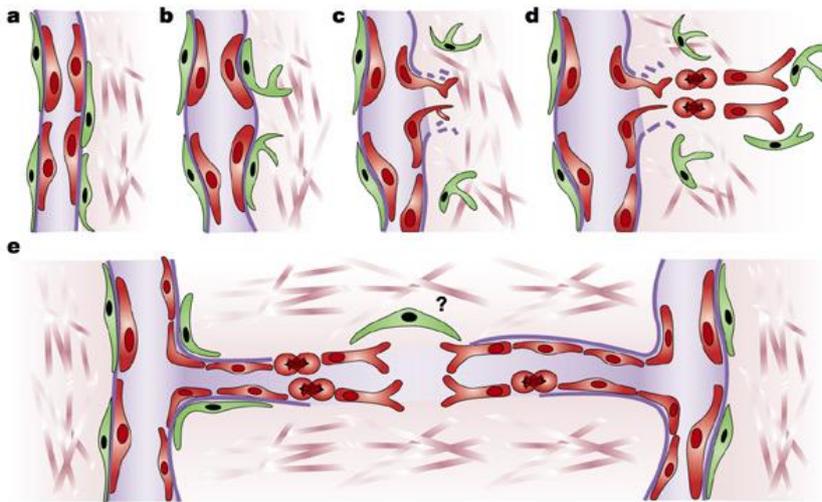
- ✓ Angiogenèse et progression tumorale
- ✓ Application pharmacologique de l'angiogenèse

## I – Qu'est ce que l'angiogènèse

### ▪ Définition

Il s'agit de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

### ▪ Mécanisme



**En a**, on a un vaisseau en temps normal.

**En b**, on voit les péricytes se détacher (cellules mésenchymateuses bordant les vaisseaux).

**En c**, il y a rupture basale (rôle des protéases).

**En d**, migration et prolifération des CE (cellules endothéliales).

**En e**, différenciation des CE et formation de tubes.

### ▪ L'angiogènèse, quand ?

Physiologie	Pathologie
Cycle menstruel (endomètre)	Croissance tumorale
Grossesse (placenta)	Inflammation (cible thérapeutique dans la cécité)
Réparation des plaies	Néo-vascularisation oculaire (cécité)

### ▪ Facteurs de croissance angiogéniques

Il y a augmentation de la prolifération et migration des cellules endothéliales.

Les 2 principaux facteurs sont :

- ✓ FGF
- ✓ VEGF = vascular endothelial growth factor (spécifique)

### ▪ Rôle des métalloprotéases (MMP) et intégrines dans l'angiogènèse

Il y a expression des MMP par les CE pour détruire les basales.

Les MMP relarguent les facteurs de croissance angiogéniques des MEC (FGF et VEGF).

L'intégrine  $\alpha 2 \beta 3$  est impliquée dans la mobilité des cellules endothéliales.

## II – VEGF

### ▪ Synthèse

Plusieurs formes sont produites par épissage (ce qui le rend difficile à cibler).

Ce sont des Homodimères :

- Soit sécrétés (restent à proximité et ont un effet paracrine)
- Soit liés aux protéoglycanes dans la MEC

Ils sont produits par de nombreuses cellules (surtout les cancéreuses), et relargués par les MEC détruites (ex : MMP9). La transcription les concernant est augmentée par les cellules en hypoxie.

### ▪ Récepteurs

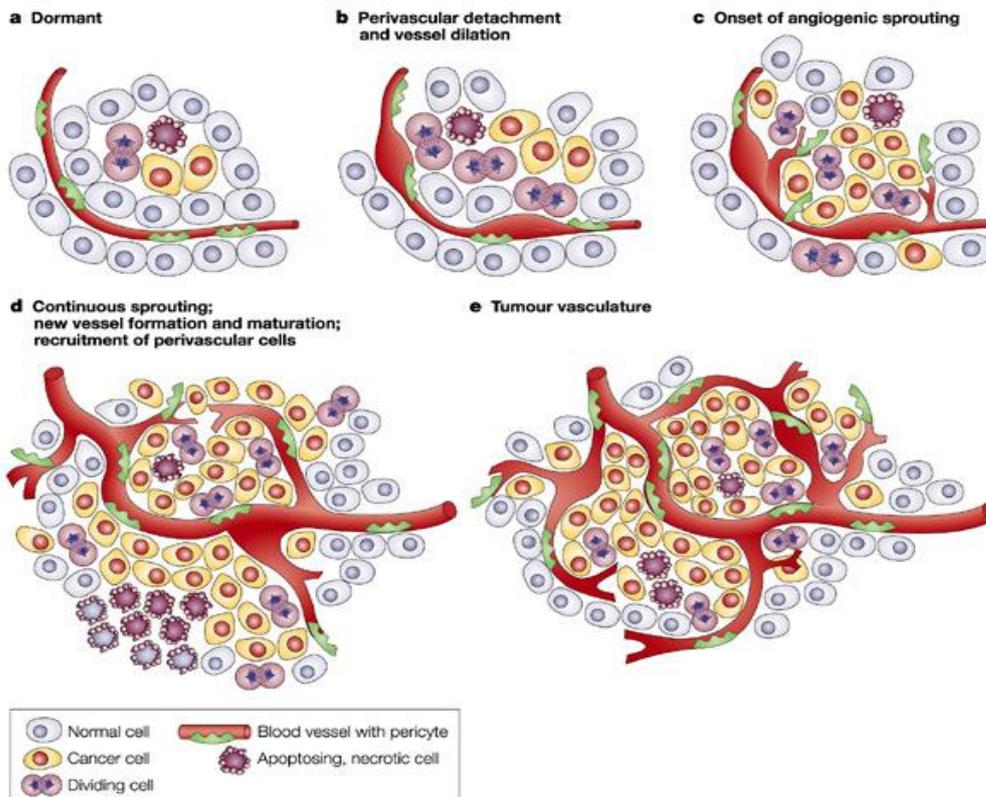
Il y a 2 récepteurs, qui sont tous deux à activité tyrosine kinase.

Ces récepteurs sont exprimés spécifiquement sur les cellules endothéliales, et sont soumis à une régulation.

Ils sont augmentés **en cas d'hypoxie** (rôle positif du facteur de transcription HIF) et par les cytokines (IL...)

## III - Applications

### ▪ Angiogenèse et progression tumorale

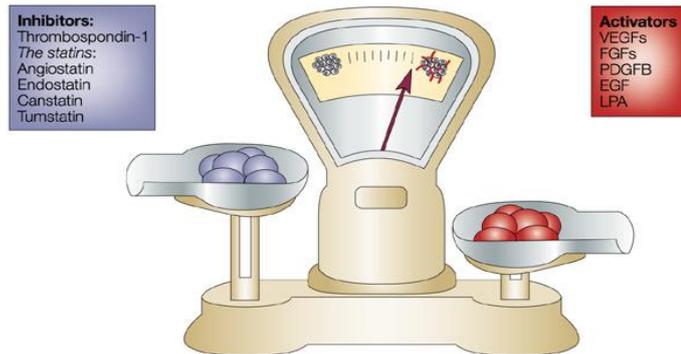


Une tumeur ne peut se développer sans néo-angiogenèse (Fokelman 1971) → l'angiogenèse est une cible thérapeutique (premier médicament en 2005 soit plus de 30 ans après le début des recherches).

VEGF est sécrété par de nombreuses cellules tumorales : la transcription de VEGF est augmentée par les oncogènes. Il y a transfection de lignées avec VEGF → augmentation de la progression tumorale in vivo.

Les récepteurs du VEGF sont surexprimés dans les cellules endothéliales de la tumeur.

Il existe un équilibre physiologique entre les inhibiteurs naturels de l'angiogenèse d'un coté et VEGF et FGF de l'autre.



▪ **Application pharmacologique de l'angiogenèse**

- Stimulation de l'angiogenèse
  - Induction de vaisseaux collatéraux : ischémie myocardique, cérébrale, périphérique
  - Chirurgie réparatrice
- Inhibition de l'angiogenèse
  - Croissance tumorale
  - Néo-vascularisation oculaire
  - Polyarthrite rhumatoïde

Neutralisation des FC angiogéniques	Ac. Monoclonaux	Anti-VEGF Anti-FGF
	Anti facteurs	Récepteur soluble VEGF
↓ prolifération CE	<i>Inhibiteurs naturels</i>	<i>Angiostatine, endostatine</i>
↓ activation CE	<i>Molécules de synthèse</i>	<i>Thalidomide, taxol</i>
Action sur la MEC	<i>Inhibiteurs MMP</i>	<i>Neovastat, TIMP</i>
Inhibition adhésion CE	<i>Ac Anti <math>\alpha 5\beta 3</math></i>	<i>Vitaxin</i>

Aux gens qui killent, se font killer, et surtout à ceux qui psychotent trop et complotent bien...

A ma Miss car préférée

A pouic pouic le chat un peu con..

Au petit loir..

Au BDA, notamment le croqueur de chattes et le mec qui se laisse pousser les cheveux pour cacher ses cornes..et le blond un peu fou..

A ma Marraine Guillemette !

A cruléa et vanessmall

Aux p2 mâles que je connais et que j'aime bien (lucas, roman, ben, clément, alexandre, hugo, paul, et les autres...)

A MCI

A miss P7 la casper

- A ceux qui en ont marre des mails de facebook pour devenir un zombie
- A ceux qui viennent au ski
- A ceux qui viennent pas
- A ceux qui viennent au crit
- A ceux qui vont me saouler car je les ai pas mis

Au véritable vainqueur du robert debré poker tour (moi) et à tous les gens qui ont voulu usurper ma place tant convoitée

Salade de fruits, jolies jolies..

A mon chat qui est mieux que mon prof de bio de terminale

Aux p2 femelles sympas et que j'aime bien (angele, cecile, flo, sarah, morganne, flo, cécile, etc etc)

A Benji (casper va!), Khalil, Alex

A Karma On Fire

A tous les gens qui commencent d'abord par lire les dédicaces..malgré leurs 8 ronéos de retard..

Au petit quoux !

A notre projet humanitaire, mais bon courage à tous les autres..(bisous d'ailleurs a marine)

aux gens qui psychotent trop et complotent bien...  
tous les gens qui ont voulu usurper ma place tant convoitée