

## MISE AU POINT

# La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

## *PI3K / AKT / mTOR signalling pathway*

Chantal Dreyer, Éric Raymond, Sandrine Faivre

Hôpital Beaujon, service interhospitalier de cancérologie, 100, boulevard du Général Leclerc, F-92118 Clichy Cedex  
sandrine.faivre@bjn.aphp.fr

### ■ Résumé

La voie PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogénèse. Elle est fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses, la plupart des protéines la constituant pouvant être mutées, délétées ou surexprimées selon les cas. La protéine mTOR est une cible thérapeutique particulièrement intéressante, aucune mutation de cette protéine n'étant connue à l'heure actuelle.

#### Mots-clés

mTOR, PI3K, Rapamycine, Rapalogues

### ■ Abstract

PI3K/AKT/mTOR is a cell signalling pathway that plays a key role in cellular homeostasis through its role in regulation of apoptosis, cell growth, cell cycle and angiogenesis. This pathway is often dysregulated in human cancers, as most of its components can be found mutated, upregulated or deleted. mTOR is an interesting target for therapeutics as no mutation of that protein has been described so far.

#### Keywords

mTOR, PI3K, AKT, Rapamycine, Rapalogues

### ■ Introduction

La voie PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, la

La rapamycine est un antibiotique, initialement développé pour ses propriétés immunosuppressives et utilisé dans le traitement antirejet après greffe d'organe, et qui possède des propriétés antitumorales par son action inhibitrice sur la protéine mTOR. Différents analogues de la rapamycine sont en cours de développement dans le traitement antitumoral : le temsirolimus (Torisel®), l'everolimus, et le deforolimus. Leurs premières indications sont dans le carcinome rénal à cellules claires, mais de nombreux essais sont en cours dans d'autres localisations tumorales et leurs indications devraient s'élargir dans les prochaines années.

Rapamycin is an antibiotic that has first been developed for its immunosuppressive characteristics, as a preventive treatment of graft rejection. Rapamycin is an inhibitor of mTOR also having antitumoral properties. Three analogs of rapamycin are being developed : temsirolimus, everolimus, and deforolimus. Their first applications are in clear cell renal cancers, but many clinical trials are ongoing in other types of tumors and their indications should enlarge in the future.

prolifération cellulaire, et l'angiogénèse, et qui constitue un centre d'intérêt important dans l'étude de l'oncogénèse. En effet, la plupart des protéines la constituant, sont des gènes suppresseurs de tumeurs ou des proto-oncogènes, dont la mutation peut

favoriser le développement d'un processus tumoral. Parmi ces protéines, mTOR, comme son nom l'indique (*mammalian target of rapamycin*), est la cible d'une nouvelle famille de médicaments antitumoraux, les analogues de la rapamycine ou rapalogues, qui ont déjà obtenu des résultats prometteurs dans différents types de tumeurs.

La voie PI3K/AKT/mTOR est le plus souvent activée par le biais d'un récepteur membranaire, lui-même stimulé par un facteur de croissance membranaire et provoquant à son tour l'activation d'une cascade de phosphorylations de nombreuses protéines intracellulaires.

### ■ Les récepteurs à tyrosine-kinase

Les récepteurs à tyrosine-kinase sont des protéines situées au niveau de la membrane cellulaire possédant 3 domaines : extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire. Le domaine extracellulaire est celui où se fixe le ligand. Ces ligands peuvent être différents facteurs de croissance (IGF, PDGF, EGF) et cytokines (interleukines 1, 2, 3, 4, 6...). La fixation d'un ligand sur un récepteur entraîne le rapprochement de 2 récepteurs, leur dimérisation, et l'activation par transphosphorylation de leur partie intracellulaire, par le biais de modifications conformationnelles, correspondant à l'activation du domaine tyrosine-kinase. La partie intracellulaire des récepteurs sert alors de station d'amarrage à certaines protéines intracellulaires, comme par exemple p85, la sous-unité régulatrice de PI3K (phosphatidyl inositol 3-kinase).

### Les kinases intracellulaires (Fig. 1)

#### ■ PI3K

PI3K est un hétérodimère à activité kinase constitué de deux protéines : une sous-unité régulatrice p85, et une sous-unité catalytique p110. Elle peut donc être activée directement par un récepteur à tyrosine-kinase ou par l'intermédiaire de la protéine Ras, elle-même activée par mutation ou par un de ces récepteurs. PI3K peut être inhibée par PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*), dont on retrouve une diminution d'expression dans différents types de tumeurs chez l'homme.

La PI3K participe à la formation d'un composé lipidique membranaire, le phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PI3,4,5) P3. Ce composé recrute la sérine/thréonine kinase AKT à proximité de la membrane plasmique, où elle est alors phosphorylée (et activée) par la PDK1 (*phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1*). AKT est un proto-oncogène, qui a de nombreuses cibles d'aval dont mTOR. mTOR est elle-même régulée par la sérine thréonine kinase AKT par au moins 2 mécanismes différents : par phosphorylation directe ou de manière indirecte par phosphorylation et inactivation de TSC2 (Tuberous sclerosis complex-2) mTOR est également régulé par l'état nutritionnel de la cellule, c'est-à-dire par le taux en acides aminés ou en nutriments cytoplasmiques, et par l'hypoxie.

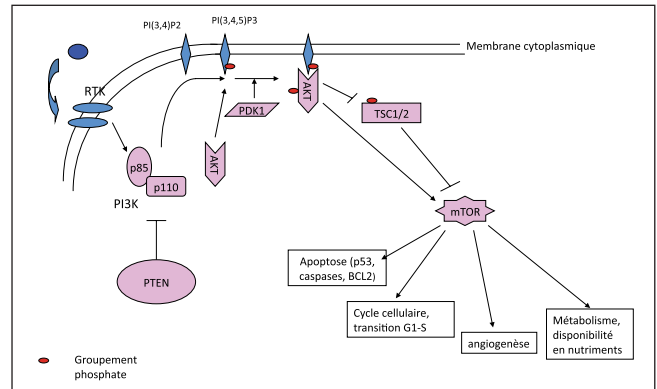


Figure 1

Voie de signalisation PI3K / AKT / mTOR

RTK : récepteur à tyrosine-kinase ; PIP2 : phosphatidylinositol 3,4,5-diphosphate  
 PIP3 : phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate ; PDK1 et 2 : 3-phosphoinositide dependent tyrosine kinase 1 et 2 ; PTEN : phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 ; TSC1 : Tuberous sclerosis complex-1 ; TSC2 : Tuberous sclerosis complex-2 ; PI3K : phosphatidyl inositol 3-OH-kinase ; mTOR : Mammalian Target Of Rapamycine

#### ■ mTOR

mTOR est une enzyme intracellulaire de 289 kDa découverte en 1994, à activité sérine-thréonine kinase, également appelée FRAP, RAF1 ou RAPT1, et très conservée (on ne connaît à ce jour aucune mutation de cette protéine, contrairement à la majorité des autres protéines constituant cette voie de signalisation). Cette protéine, pour être active, doit être associée à d'autres protéines au sein des complexes multiprotéiques (Fig. 2) : mTORC1 dans lequel elle est associée à RAPTOR (*regulatory-associated protein of mTOR*), ou mTORC2 dans lequel elle est associée à RICTOR (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*). Le complexe mTORC1, contrairement au complexe mTORC2, est inhibé par la rapamycine.

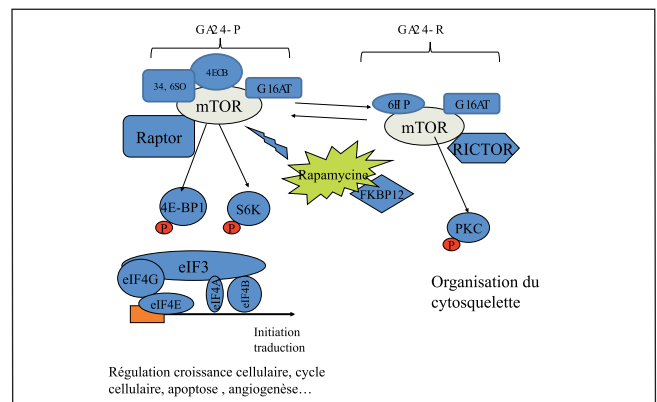


Figure 2

Différents complexes protéiques formés par mTOR : mTORC1 et mTORC2.

Seul le complexe mTORC1 est sensible à la rapamycine  
 TSC1 : Tuberous sclerosis complex-1 ; TSC2 : Tuberous sclerosis complex-2 ; 4EBP1 4EBP1 : eIF4E binding protein-1 ; P70S6K : p70S6-kinase ; RAPTOR : regulatory-associated protein of mTOR ; RICTOR : rapamycin-insensitive companion of mTOR

mTOR joue différents rôles selon les protéines qu'elle active ou inhibe :

- Régulation de la traduction et de la synthèse protéique, du cycle cellulaire, et de l'apoptose : mTORC1 active *eIF4E-binding protein*, libérant ainsi le facteur de transcription eIF4E, et la kinase S6K1 (ou p70S6K), impliquée dans la biogenèse ribosomale. Ceci entraîne la formation de polysomes actifs dans la traduction. mTOR régule ainsi, entre autres :
  - la traduction de la cycline D1 qui permet la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S,
  - la traduction de HIF1/2 (*hypoxia inducible factor*), un facteur de transcription impliqué dans la promotion de l'angiogénèse,
  - l'expression de transporteurs en nutriments situés à la surface de la membrane plasmique, comme GLUT-1 [1] ;
- Contrôle du cytosquelette : les cibles d'aval de mTORC2 sont des protéines contrôlant le cytosquelette et AKT/PKB.

### Activation pathologique de la voie PI3K/AKT/mTOR dans les cancers

Cette voie de signalisation cellulaire joue donc un rôle clé dans la régulation de différents effecteurs cellulaires et participe ainsi notamment à l'équilibre entre survie et mort cellulaires. Une des caractéristiques des cellules cancéreuses est la rupture de cet équilibre entraînant une prolifération cellulaire non contrôlée. Différentes anomalies de la voie PI3K/AKT/mTOR peuvent, sans être un événement suffisant dans l'oncogénèse, constituer un événement favorisant le développement d'une tumeur.

On peut par exemple observer une activation de récepteurs à tyrosine-kinase (notamment PDGFR, IGFR, et HER 1-4), qui deviennent autonomes par rapport aux facteurs de croissance, une surexpression de Ras, une perte de fonction de PTEN, ou encore une mutation de PI3K ou d'AKT. Il est à noter qu'aucune mutation de mTOR n'a été décrite à ce jour, ce qui en fait une cible thérapeutique particulièrement intéressante.

### La rapamycine et ses analogues

La rapamycine, ou sirolimus, est un antibiotique initialement étudié pour ses propriétés anti-fongiques, puis immunosuppressives (Rapamune®), utilisé en pratique courante dans le traitement anti-rejet de greffe). Secondairement, ont été mises en évidence des propriétés anti-prolifératives et pro-apoptotiques sur les cellules tumorales, à l'origine du développement des rapalogues (analogues de la rapamycine), la rapamycine elle-même n'ayant pas été développée dans le domaine de l'oncologie.

Ces rapalogues sont le temsirolimus, l'everolimus et le deforolimus.

Le temsirolimus, ou CCI-779 (Torisel®), est un analogue hydrosoluble de la rapamycine, d'administration orale ou intraveineuse. Contrairement aux autres molécules, il s'agit d'une prodrogue, qui s'hydrolyse en quelques minutes et est ainsi transformée en sirolimus. Les études précliniques ont montré qu'une administration intermittente de ce médicament diminuait ses propriétés immunosuppressives tout en permettant de conserver ses

propriétés anti-tumorales. La principale toxicité dose limitante du temsirolimus est une thrombopénie réversible et exceptionnellement symptomatique. Les autres toxicités sont des réactions cutanées, des mucites, et des perturbations du bilan lipidique. Une toxicité pulmonaire tardive, à type de pneumopathie interstitielle, a également été décrite [2]. Ce médicament est actuellement commercialisé dans le carcinome rénal à cellules claires.

Le RAD001 (everolimus) est un autre analogue de la rapamycine qui s'administre par voie orale, en continu en prise quotidienne de 5 à 10 mg/jour ou en prise hebdomadaire de 10 à 30 mg. Les toxicités sont là encore modérées, avec quelques rashs cutanés, des thrombopénies, leucopénies, et des dyslipidémies. Ce médicament est en cours de commercialisation dans les cancers du rein résistant aux antiangiogéniques. Différents essais cliniques ont aussi été réalisés avec notamment une activité dans les tumeurs endocrines [3].

Le deforolimus (AP23573) est le troisième analogue de la rapamycine, d'administration intraveineuse, et dont les propriétés inhibitrices sur mTOR ont été démontrées in vitro. Les toxicités dose-limitantes les plus importantes dans les essais de phase I étaient des ulcérations buccales, et des rashs. Il n'était pas observé d'effet immunosuppresseur [4].

## Conclusion

La voie mTOR est donc une voie de signalisation jouant un rôle prépondérant dans la régulation de différents mécanismes cellulaires assurant son bon fonctionnement et évitant sa transformation cancéreuse. Les analogues de rapamycine, qui rétablissent la régulation dans les cellules tumorales, sont aujourd'hui utilisés en pratique courante dans le carcinome rénal à cellules claires et sont l'objet de nombreux essais thérapeutiques dans les tumeurs solides et les lymphomes, leurs indications devraient donc s'élargir dans les années à venir.

## Références

1. Taha C, Liu Z, Jin J, Al-Hasani H, Sonenberg N, Klip A. Opposite translational control of GLUT1 and GLUT4 glucose transporter mRNAs in response to insulin. Role of mammalian target of rapamycin, protein kinase b, and phosphatidylinositol-3-kinase in GLUT1 mRNA translation. *J Biol Chem* 1999;274:33085-91.
2. Duran I, Siu LL, Oza AM, Chung TB, Sturgeon J, Townsley CA et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 2006;42:1875-80.
3. Yao JC, Phan A, Chang DZ, Wolff RA, Jacobs C, Mares JE et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low grade neuroendocrine carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007(abstr 4503)
4. Mita MM, Mita AC, Chu QS, Rowinsky EK, Fetterly GJ, Goldston M et al. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573;MK8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26(3):361-7.