

AKT

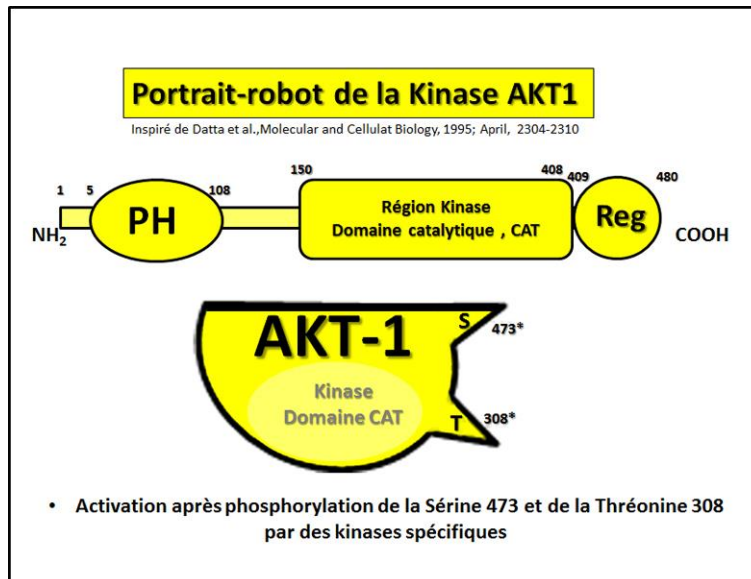
INTRODUCTION

Au cours des années 1950 fut mis au point des Lignées consanguines de souris ayant un fort pourcentage pour le développement d'un cancer (80%). On parle alors de la lignée AKR (avec un fort taux de leucémie) Puis durant les années 1970 on découvrait une nouvelle classe de virus de la leucémie murine est enfin associée au développement des lymphomes spontanés. Enfin les recherches permirent d'analyser en détail le pro-oncogène c-Akt qui code une protéine sérine-thréonine kinase dont le domaine catalyseur est étroitement lié aux segments catalytiques trouvés chez tous les autres membres de la famille des protéines kinases C. Les recherches s'affinent et la présence d'un motif SH2-like fut identifiée dans cet oncogène **AKT**. Un tel sigle ne fait pas appel à la fonction de cette protéine . Le terme « AK » fut choisi comme terme de classification d'une lignée de souris qui développait spontanément des lymphomes thymique , tandis que la lettre « T » est ajoutée pour signifier « transforming » suite à l'isolation d'un rétrovirus mutant isolé à partir de la lignée « AK ». Par la suite on parle du rétrovirus « AKT-8 » puis de l'oncogène de ce virus nommé « v-AKT » pour finalement garder seulement le **sigle AKT** pour les analogues humains.

Ainsi actuellement un bilan existe et la protéine Akt (également appelée protéine kinase B comme mentionné =**PKB**, est bien connue comme une Sérine/thréonine Kinase dont on va posséder progressivement toute la séquence primaire et découvrir progressivement ses multiples rôles dans la cellule. On va également codifier les diverses PKB comme les formes alpha, bêta et gamma.

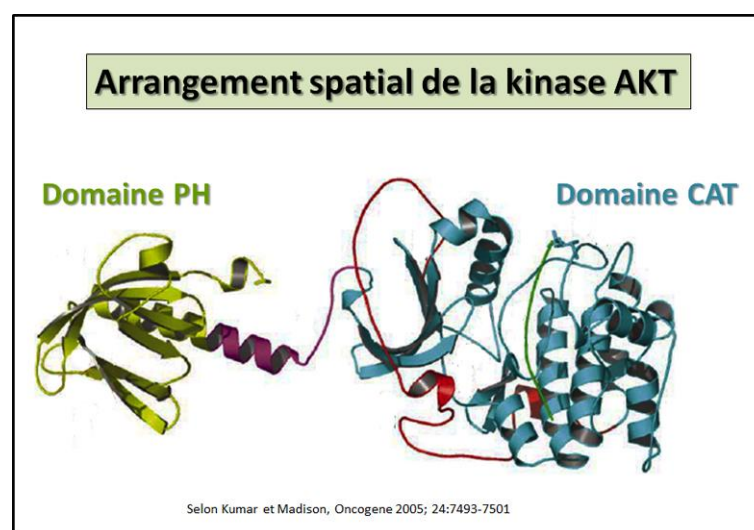
Tableau récapitulatif des différentes séquences d' AKT			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
AKT1	55 kDa	14q32.3	ubiquitaire
AKT2	56 kDa	19q13.1-q13.2	ubiquitaire
AKT3	54 kDa	1q44	ubiquitaire

Si on parle tout **d'abord seulement de AKT1**, il va également être découvert des formes voisines que l'on va codifier comme AKT2 dans un premier temps, mais également plus récemment AKT3. Dans le tableau suivants sont réunies des informations de séquences avec respectivement les liens spécifiques suivants : [P31749](#) / [P31751](#) / [Q56A86](#) . .



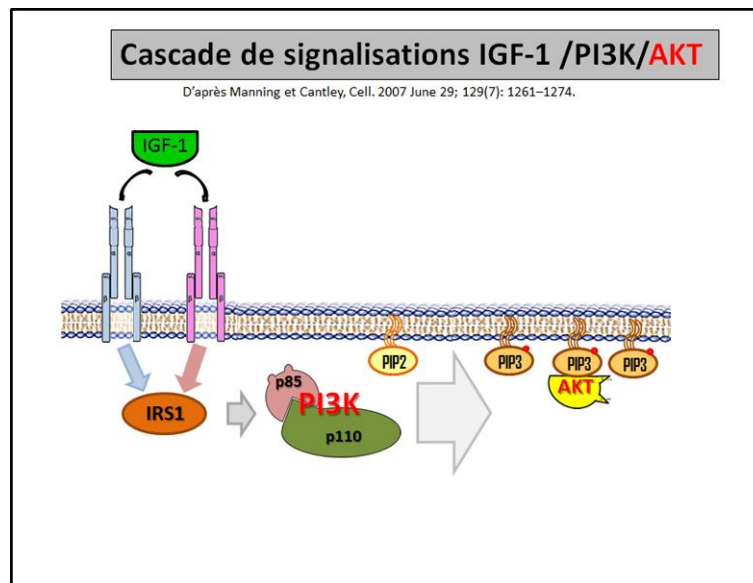
L'expression des kinases « Akt » est démontrée par de nombreux travaux utilisant la RT-PCR quantitative et elles se révèlent bien distribuées dans [tous les types de cellules humaines](#). Un portrait-robot révèle comme indiqué dans l'illustration ci-dessous que différents motifs sont identifiables au sein de cette structure. On pourra accéder à plus de détails sur les liens suivants ([Atlas AKT1](#)) ; ([Atlas AKT2](#)) ; ([Atlas AKT3](#)). La protéine kinase AKT-1 appartient à la super famille des protéines kinases. On identifie en particulier. Parmi les motifs présents :

- Un domaine PH (également nommé « Plecktrine Homology » et présenté en vert dans la représentation tridimensionnelle) est constitué d'environ une centaine de résidus avec une hélice alpha et 2 structures bêta constituant un domaine électro statiquement polarisé. Cette séquence contient par ailleurs une zone spécifique constituée par les résidus 107 à 147 qui est à mettre en relation avec le domaine unique placé en N-terminal et aussi identifié comme domaine NH₂-terminal AH (résidus 11 à 60). La totalité de cette région de la kinase AKT va permettre un accrochage à la membrane grâce à une reconnaissance d'une liaison avec un lipide de type Phospho-inositide et cela va permettre l'activation de la kinase AKT. Ainsi les Domaines [AH et PH vont jouer un rôle important](#) pour l'activité de la kinase AKT.



- Un domaine proprement dit avec l'activité catalytique de la Kinase (= domaine **CAT**, en bleu). Ce domaine kinase est spécialisé dans le transfert du groupe gamma phosphate de l'ATP à un résidu Sérine ou Thréonine d'une protéine substrat contenant une séquence consensus bien particulière ce qui va induire un changement de conformation de cette dernière. Cela permet une bonne localisation cellulaire de la protéine ainsi modifiée et/ou son association avec un autre partenaire. Il existe aussi un domaine C-terminal dit régulateur (partie rouge) qui est hydrophobique et riche en résidus Proline servant plus particulièrement à réaliser une association avec un autre partenaire. C'est le cas pour une association avec une protéine possédant un domaine dit SH3. Le Cristal de la **kinase AKT est présenté avec des informations supplémentaires** qui sont disponibles sur le site indiqué

Il y a bien sûr des changements de conformations qui vont conduire une forme inactive de la Kinase AKT vers une forme active suite à des phosphorylations bien spécifiques. Si ce fut l'**identification de la cible PI3K** comme site d'association pour la kinase **AKT** qui en **fit un participant majeur** d'une cascade de signalisation dont les implications seront présentées plus loin.



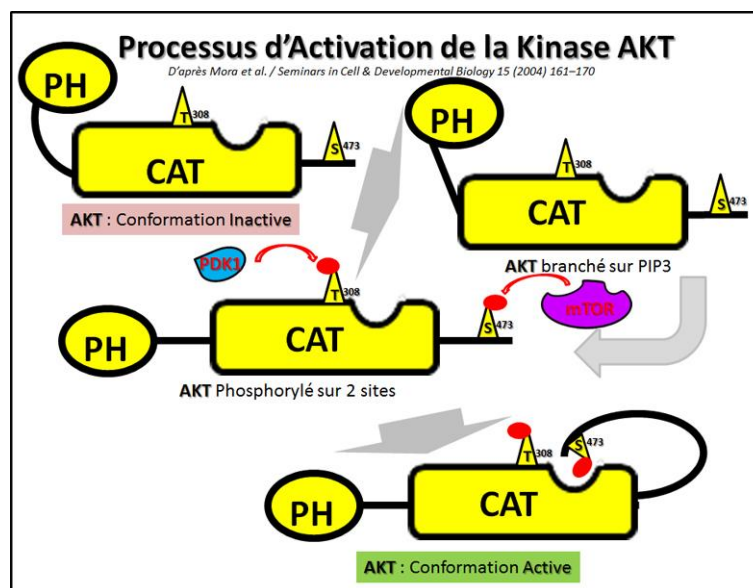
Dans un premier temps il y a maintenant à la membrane suite à l'action de PI3K, la présence non plus des phosphoinositides de type PIP2 mais de type (PIP3) qui deviennent alors des sites d'ancrages pour des protéines possédant un motif homologue à la Pleckstrin (PH domain). Ce qui est le cas pour AKT. En fait il y a 2 types de protéines qui sont alors recrutées, ce sont les kinases dites PKB (également connue comme AKT) et PDK1 (voir les fiches correspondantes). Ce recrutement à la membrane via le (PIP3) permet l'accrochage à la membrane de ces kinases et elles sont ainsi susceptibles de se rencontrer, ce qui va favoriser leur relation.

Une illustration présente la cascade de signalisation qui permet d'avoir eu l'action de la protéine PI3K, la formation de plusieurs motifs PIP3 dont l'un permet l'accrochage de la

kinase AKT tandis qu'un autre motif PIP3 libre pourra être convoité par la kinase PDK1 (voir fiche correspondante)

Rôle des kinases AKT

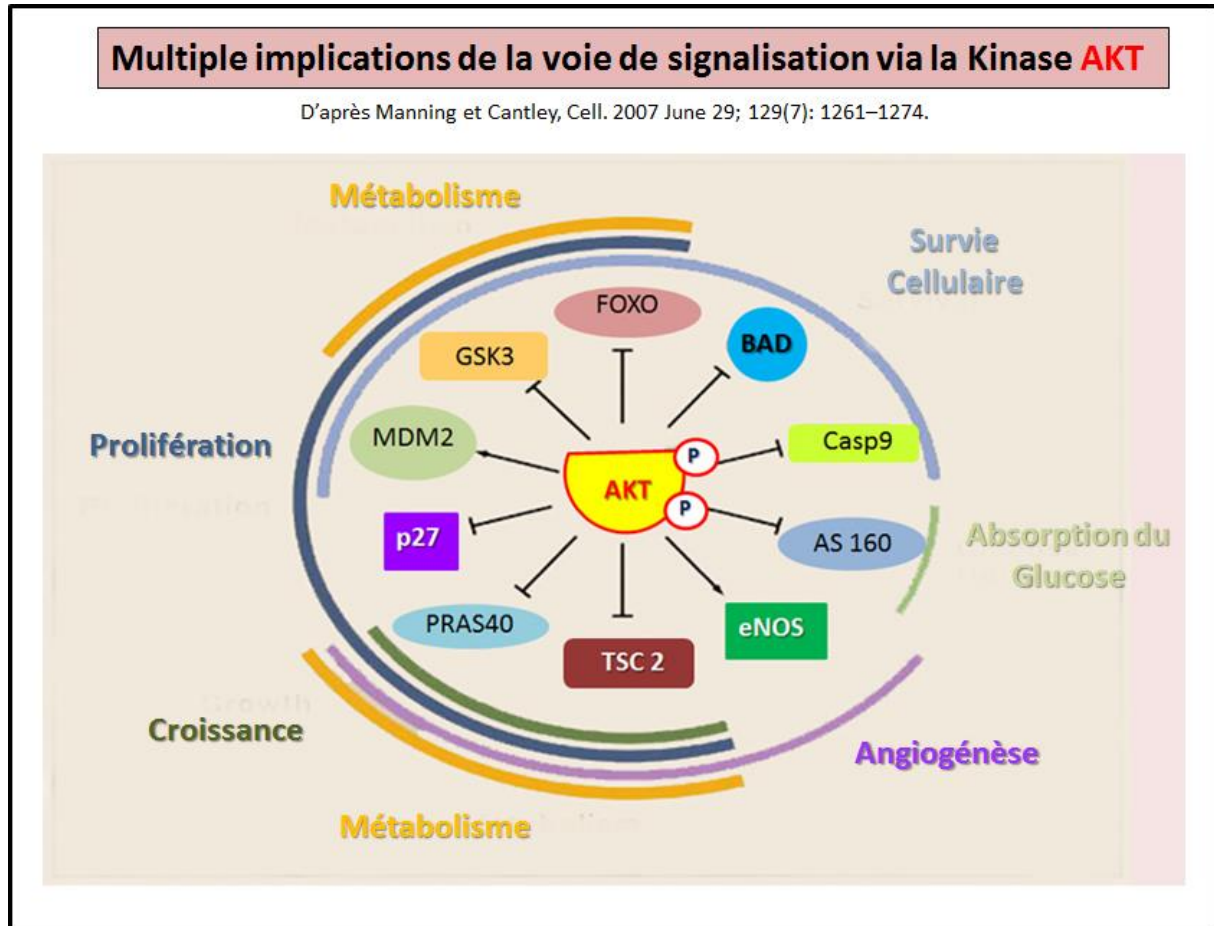
Le rôle de la kinase AKT est pour sa translocation et son activation dans un travail sur cette protéine comme [indiqué en détail dans l'article indiqué](#). Il va être décrit dans un premier temps [une phosphorylation de AKT au niveau de sa Thréonine 308](#). Cela va permettre une activation qui sera réalisée par l'intermédiaire de son voisin à la membrane, la kinase PDK1 qui s'ancre également sur un motif PIP3 (voir fiche spécifique sur PDK1). Puis une activation totale de la Kinase AKT va requérir un autre type de [phosphorylation essentielle qui concerne la Sérine 473](#). (Intervention d'une autre kinase, [la Sérine/Threonine Kinase mTOR](#), consulter la fiche correspondante).



C'est en fait la forme **mTORC2** qui joue un rôle essentiel dans l'activation de la **kinase AKT1** via la phosphorylation de «Ser-473 » ce qui peut faciliter la phosphorylation de la boucle d'activation du AKT1 au niveau de « Thr-308 » par PDK1 qui est une condition préalable à l'activation complète. Cependant la **kinase AKT** semble pouvoir être phosphorylée sur son résidu (Ser-473) en absence de la protéine **mTORC2**. Ce processus va résulter d'une accumulation au niveau de la membrane plasmique de motif PIP3 comme cela est présenté [en détail dans l'article en référence](#). À côté de ces résidus phosphorylables il existe d'autres résidus susceptibles d'accepter un groupement phosphate ; (par exemple les résidus Ser-473 et Thr-308 ; ou les résidus [Thréonine 72](#) et [Sérine 246](#)). Pour autant il demeure que les 2 cibles importantes de phosphorylation sont identifiées par tous les auteurs comme les résidus Ser-473 et Thr-308 et que cela va provoquer un changement de conformation impliquant un passage d'une forme inactive vers une forme active que l'on peut schématiser comme dans l'illustration ci-contre.

La kinase AKT inhibe le processus de dégradation des protéines en les phosphorylant ce qui va réprimer des facteurs de transcription (comme FoxO, voir fiche correspondante) et favoriser la synthèse des protéines via la **protéine mTOR** (voir fiche correspondante) et **la GSK3bêta** (voir fiche correspondante). L'ensemble de cette [cascade peut être consultée dans l'article indiqué](#). Une fois activé la kinase AKT [va phosphoryler et moduler la](#)

fonction d'un nombre important de protéines régulatrices, conduisant à une inhibition de l'apoptose, une promotion de la division cellulaire et une stimulation de l'absorption et du stockage du glucose. Ainsi, les kinases de type AKT régulent de nombreux processus cellulaires comme le métabolisme, la prolifération et la survie des cellules, la croissance cellulaire avec un rôle spécifique au niveau de l'angiogénèse.



On ne sera donc pas étonné de retrouver la kinase AKT au centre d'un Carrefour de multiples processus cellulaires comme indiqué dans le schéma suivant. On va trouver diverses voies de signalisation en relation avec le métabolisme, l'angiogénèse, la translation du signal cellulaire impliqué dans la division cellulaire et les échanges entre cytoplasme et noyau qui toutes passent par la kinase AKT. On notera ainsi parmi [les multiples fonction de la Kinase AKT](#), un rôle particulier dans la survie des myoblastes selon les isoformes AKT1 versus AKT3

Il y a également une participation de cette kinase dans la [balance entre AKT-inactivation et AKT-ion](#) au niveau de la cellule musculaire en particulier.

C'est pour ces multiples implications que l'activité de cette Kinase AKT doit être modulable. En effet à côté du **processus de phosphorylation** qui conduit à l'activation de l'activité Kinase, il existe bien un processus d'inhibition de cette kinase qui va faire **intervenir des phosphatases susceptibles de retirer les groupements phosphates** ayant conduit à l'activation de AKT.

C'est la **régulation inverse** qui fait intervenir diverses phosphatases, comme la phosphatase dite "PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase ([PHLPP](#))" pour le résidu [Sérine](#)

473, ou la phosphatase P2 (**PP2A**) pour [la Thréonine 30](#). Et bien sûr, on note un rôle important dans l'[inhibition de l'apoptose qui est comme déjà noté une des fonctions de cette kinase AKT](#). Ainsi en résumé, la Kinase AKT participe de manière prépondérante à la stimulation de la [Prolifération cellulaire](#) ce qui en fera, au fur et à mesure de nos connaissances sur son fonctionnement, « de facto » une cible préférentielle pour lutter contre certain cancer.

Les Autres Partenaires de la kinase AKT

Mis à part son rôle en tandem avec la kinase PI3K dans les multiples voies de signalisation illustrées plus haut, il y a récemment des substrats spécifiques de la protéine AKT1 et/ou de la protéine AKT2 qui ont été identifiés comme :

- [La Palladine](#) (PALLD), dont la phosphorylation module [l'organisation du cytosquelette et la motilité cellulaire](#). Un travail reprend ces informations comme indiqué dans ce lien avec [son implication dans le cancer des poumons](#).
- La [Prohibitine](#) (PHB), qui joue un rôle important dans la [prolifération et le métabolisme](#) cellulaire. Des travaux indiquent également que la forme spécifiquement musculaire de [la Filamine = FLN-c](#), est [un nouveau substrat physiologique](#) de la Kinase AKT.

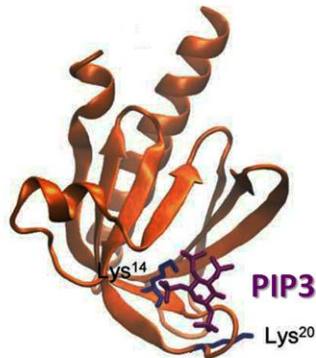
Ainsi toutes ces données récentes indiquent que la forme AKT1 possède un rôle plus spécifique que les autres membres de cette famille AKT en ce qui concerne la motilité et la prolifération cellulaire. La suite implique une longue cascade des différentes voies de signalisation qui fait intervenir par ailleurs la Myostatine (voir fiche correspondante) conduisant au contraire vers [un programme opposé à celui de l'atrophie](#) musculaire.

Pathologies associées à des défauts au sein de la kinase AKT

Les souris pour lesquelles [la structure de la kinase AKT1 est altérée](#), présentent des défauts développementaux, avec une diminution de la taille de tous leurs organes et une altération du développement placentaire. La souris [double mutantes pour AKT1 et AKT2](#) présente une atrophie musculaire sévère, et meurt généralement très rapidement après sa naissance

Un bilan comparatif sur la [participation de la kinase AKT dans les cellules saines versus les cellules pathologiques](#) est disponible sur le lien indiqué. Par ailleurs tout indique que la kinase AKT possède une [place centrale dans la dérèglementation du cycle cellulaire](#).

Conformation du domaine PH de la kinase Akt et ses Lysines acétylables



Selon Sunderasan et al., Science Signaling 2011, Vol 4 Issue 182 ra46

Le déacétylase SIRT1 favorise une localisation membranaire et l'activation **de la kinase Akt** cours [de la tumorigénèse et l'hypertrophie cardiaque](#). La structure cristalline du domaine PH de la kinase Akt interagit avec PIP3. Les Lysines acétylables sont indiquées en bleu, et le PIP3 est représenté en violet. Le résidu Lys14 est dans la poche de liaison du domaine de PH et se trouve impliqué dans la liaison directe avec le PIP3. Le résidu Lys20 est présent dans la boucle variable et est à proximité de la poche de liaison sous forme inactive ou forme dite Apo. Le résidu Lys20 subit des changements de conformation considérables lors de la liaison avec PIP3 (forme liée). La neutralisation de la charge sur le résidu Lys20 pourrait entraver la liaison du PIP3 et les changements de conformations associés à cette liaison, va conduire à l'inactivation de la kinase Akt. Au cours de la stimulation des cellules par le facteur de croissance (GF), la désacétylase SIRT1 désacétyle la kinase Akt, permettant sa liaison avec le PIP3, ce qui favorise sa localisation à la membrane plasmique. Un schéma du domaine PH résume cette configuration et est présenté ci-contre.

On notera toutefois que la voie de signalisation IGF-1/ PI3K/AKT n'est [pas la seule voie pouvant conduire à une hypertrophie musculaire](#).

Dernières Avancées

Au cours de ces 5 dernières années la recherche se développe selon 3 axes qui se recoupent autour du rôle et du carrefour de voies de signalisation dans lesquelles on va impliquer la kinase AKT. On va trouver:

- Une analyse plus détaillée des voies de signalisations impliquant la protéine kinase B/AKT et leurs impact :
- Avec un travail sur la voie PI3K / Akt via IGF-1 qui confère [une neuroprotection](#) aux cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine humaine après exposition exposés au Nitroprusside de sodium.
- Une approche de la voie PI3K-Akt-eNOS qui va se trouver [impliquée dans hyporéactivité aortique](#) à la phényléphrine associé à une grossesse tardive chez des rats spontanément hypertendus.

- Une stimulation de la kinase Akt / Protéine Kinase B dans le cœur contribue à hypertrophie cardiaque pathologique avec altération mitochondriale, (détails dans [l'article en référence](#)).
- Une large implication [des protéines kinases](#) dans le trafic membranaire neuronal chez les patients atteint d'Autisme et de « ADHD ».
- **Des approches plus poussées sur le développement de certains cancers/**

La migration des cellules dans le [cancer gastrique](#) passe par la **voie de la protéine kinase B**.

Le ciblage cytosolique de la **phospholipase A2** dans les [cellules cancéreuses colorectales](#) est constitutivement inhibé par la protéine kinase B (AKT) dans sa forme activée et diminue la prolifération cellulaire.

Le transporteur de glucose-1 et la voie **protéine kinase B / phosphatidylinositol 3-kinase** sont impliqués dans [rاديورésistance des cancers](#). La modulation de la voie **du mévalonate par Akt** régule la survie des macrophages et le développement [de la fibrose pulmonaire](#).

La prolifération et la migration des [cellules de l'hépatoblastome](#) sont médiés par la **voie de signalisation PI3K / Akt via IRS-4**.

Une nouvelle analyse permet de quantifier le **taux des kinases AKT et ERK1 / 2** dans les vésicules extracellulaires isolées à partir de sang de [patients atteints de cancer](#).

La protéine baptisée MCP-1 stimule la microglie épinière **via la voie de signalisation PI3K / Akt et se trouve corrélée avec** la [douleur dans le cancer des os](#). L'exposition chronique à l'alcool aggrave l'inflammation et déclenche [métaplasie pancréatique](#) via la **voie de signalisation PI3K / Akt / IKK**.

- **Des études de l'action de divers produits de synthèse chimique :**

Le [Sévoflurane](#) (Post conditionnement) protège le cœur de rats contre les lésions d'ischémie-reperfusion via l'activation de la **voie de signalisation PI3K / AKT / mTOR**.

Le [Resvératrol](#) protège les cellules PC12 de la neurotoxicité induite par une concentration élevée de glucose via la **voie de signalisation PI3K / AKT / FOXO3a**.

La [Gardenamide A](#) atténue l'apoptose cellulaire induite par la privation en sérum via les **voies de signalisation impliquant ERK1 / 2 et PI3K / Akt**. La [Pristimerine](#) possède une activité anticancéreuse au niveau des cellules de carcinome de l'ovaire qui se trouve médiée par l'inhibition de la voie de signalisation de **Akt / NF-KB / mTOR**.

La [Plumbagine](#) comme le produit [Alisertib](#) induisent l'arrêt et l'autophagie du cycle cellulaire et permet de supprimer la transition épithélio-mésenchymateuses impliquant la voie

de signalisation **PI3K / Akt /mTOR** dans les **cellules cancéreuses pancréatiques humaines**.

La **Baicaléine** déclenche une autophagie et inhibe la **protéine kinase B** /, cible mammalienne de la rapamycine, dans les **cellules HepG2 du carcinome hépatocellulaire**.

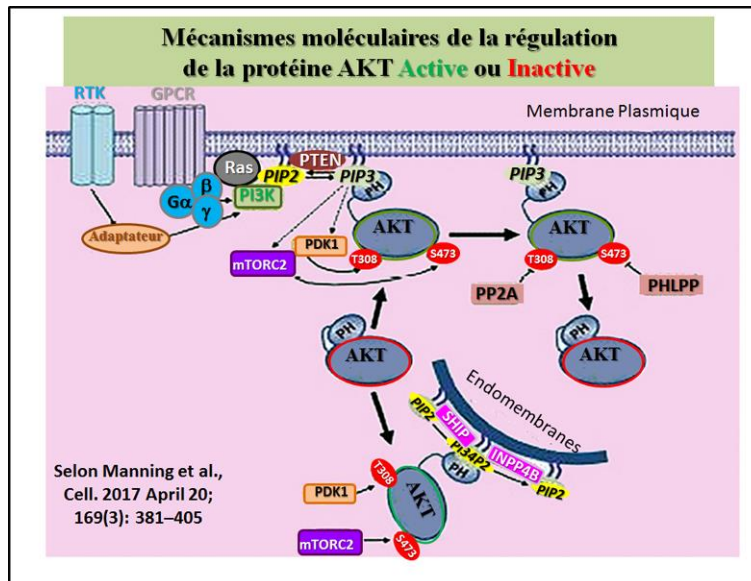
- **Autres Avancées depuis 2015**

En 2015, La protéine AICAR augmente la capacité phagocytaire des macrophages des cellules apoptotiques en sollicitant plusieurs Kinases via t la voie de signalisation **impliquant AKT**. L'oxyde de zinc améliore la restauration de la barrière intestinale et module la voie de signalisation TGF- β 1, ERK1 / 2, **AKT** chez les porcelets après l'épreuve à l'acide acétique (Voir détails dans l'article indiqué).

Toujours en 2015, le composé antioxydant tert-butylhydroquinone active l'Akt dans le myocarde, supprime l'apoptose et améliore les dysfonctionnements cardiaques induits par la surcharge de pression. Le composé tert-butylhydroquinone (de sigle TBHQ) est un composé antioxydant qui présente de multiples effets cytoprotecteurs. Diverses actions annexes sont également rapportée pour le TBHQ en particulier il est susceptible de réduire la production d'aldéhyde réactif et participe à la carbonylation des protéines dans le myocarde stressé. Les suggestions issues de ce travail sont que le traitement TBHQ puisse représenter une nouvelle stratégie pour l'activation rapide de la voie de signalisation cytoprotectrice Akt dans le myocarde stressé.

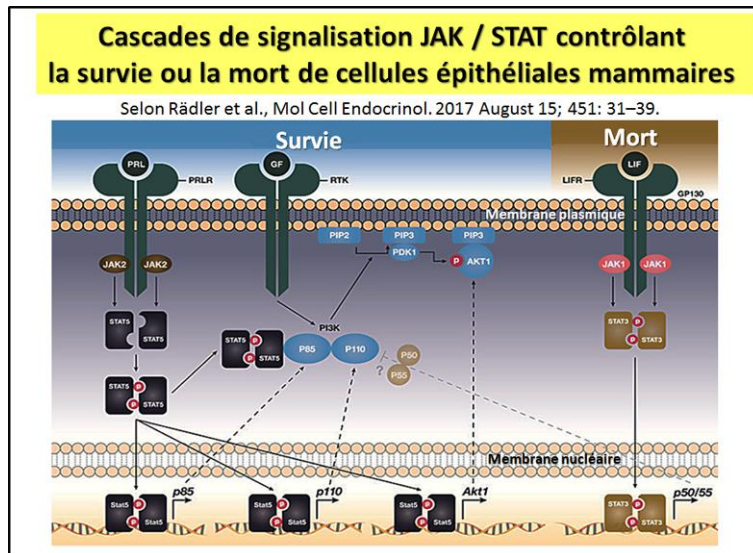
Il s'agit dans cette autre étude de mettre en place un système optogénétique pour interroger la dynamique temporelle liée à la protéine Akt. En effet, l'activité dynamique de la sérine / thréonine kinase Akt est cruciale pour la régulation de diverses réactions cellulaires. Ses diverses fonctions sont maintenant bien établies, mais le contrôle spatio-temporel précis de son activité reste une question cruciale. Le système fournit des preuves que les schémas temporels de l'activité Akt sont cruciaux pour générer l'un des fonctions en aval de la voie Akt-FoxO; l'expression d'un gène clé impliqué dans le muscle atrophie (Atrogin-1). L'utilisation d'un module optique avec modélisation informatique représente un nouveau cadre pour interroger la dynamique temporelle des biomolécules par manipulation prédictive de modules optogénétiques.

En 2016, de nouvelles informations concernent selon cette analyse, plus particulièrement la voie ILK-PI3K / AKT qui participe, suite à une altération cutanée de la contraction, en régulant la migration des **fibroblastes** et en participant à la **différenciation en myofibroblastes**.

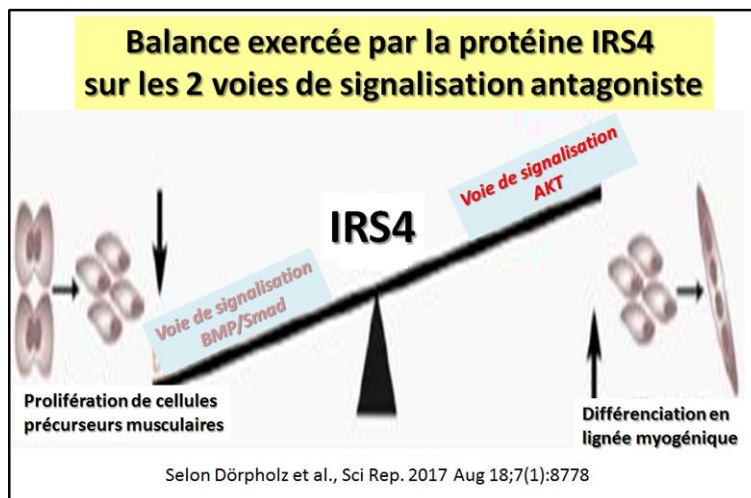


En 2017, La voie de [signalisation AKT/PKB et son réseau de communication associé](#). Au cours de cette analyse il est présentée notre compréhension actuelle de la régulation et des fonctions de l'AKT qui est particulièrement importante compte tenu des conséquences du dysfonctionnement de l'AKT dans divers contextes pathologiques, notamment les syndromes de développement et de prolifération, le cancer, les maladies cardiovasculaires, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2, les troubles inflammatoires et maladies auto-immunes et les troubles neurologiques. De nombreux progrès ont également été réalisés dans le développement d'inhibiteurs de petites molécules sélectifs pour AKT. Une meilleure compréhension du câblage moléculaire du réseau de signalisation lié à la protéine AKT continue à avoir un impact transversal dans la plupart des disciplines des sciences biomédicales. Ainsi une illustration récapitulative permet de dresser une image de la situation. Cette illustration résume les mécanismes moléculaires de la régulation de l'Akt

Ainsi la stimulation des RTK ou des GPCR conduit à l'activation de la PI3K, conduisant à la production de PIP3 au niveau de la membrane plasmique. La protéine AKT cytosolique inactive est recrutée sur la membrane et engage PIP3 via la liaison du domaine PH. Cela conduit à la phosphorylation de T308 et S473 par PDK1 et mTORC2, respectivement, entraînant une activation complète. La terminaison du signal est réalisée par la PIP3 phosphatase PTEN et les protéines phosphatases PP2A et PHLPP. Il existe probablement un pool d'endo-membranes associées avec des protéines AKT actives, dont l'activité entraîne un engagement de PI34P2 qui implique l'action de la phosphatase SHIP ce qui se termine par INPP4B.



On va démontrer dans cette nouvelle étude une relation d'échanges de signaux entre [l'activation de STAT5 et les fonctions de la voie de signalisation PI3K / AKT](#) dans les **cellules épithéliales mammaires normales et transformées**. En particulier les cascades de signalisation JAK / STAT contrôlent la survie ou la mort de cellules épithéliales mammaires en améliorant l'expression et la fonctionnalité de sous-unités de la PI3 kinase et de la protéine AKT. Un schéma didactique permet de visualiser ce type d'interactions comme cela existe dans l'article original en référence et la version en français est présentée ci-contre.

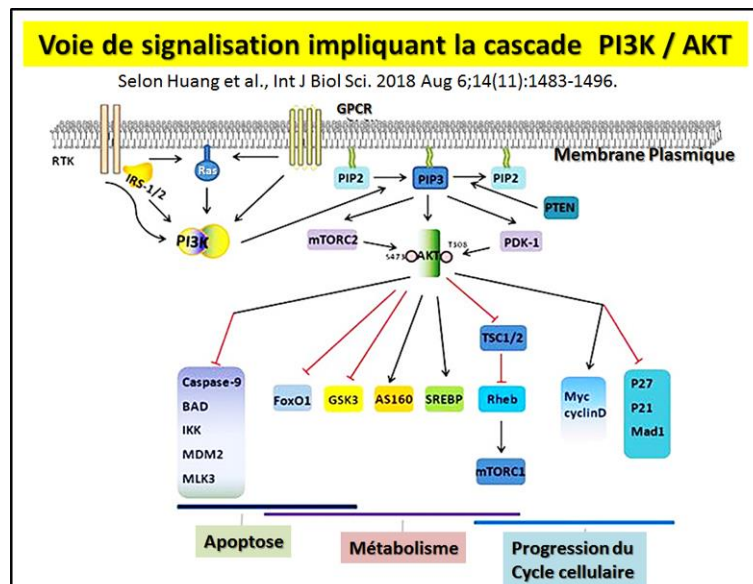


Il y a dans cette **étude la mise en évidence de la protéine IRS4**, comme jouant le rôle d'un [nouveau modulateur de la voie de signalisation impliquant BMP / Smad et Akt](#) lors de la différenciation musculaire précoce. La protéine IRS4 interfère avec la transduction du signal BMP et fonctionne comme un nouveau régulateur de la signalisation BMP et de la myogénèse. La protéine IRS4 interagit avec BMPRII de manière indépendante du ligand et affecte les résultats de la signalisation BMP. La présence de la protéine IRS4 dans les cellules entraîne une réduction des niveaux de protéine Smad1, tandis que les niveaux de Smad5 ne sont pas affectés. Ceci est dû à l'amélioration de la poly-ubiquitination et à la dégradation subséquente de Smad1 du protéasome, qui par conséquent, réduit l'activité transcriptionnelle des Smads-BMP. En outre, la protéine IRS4 provoque l'activation de l'axe de signalisation PI3K / Akt. L'inhibition dépendante de la signalisation BMP / Smad par l'IRS4 et l'inhibition IRS4 de l'activation médiée par la voie Akt contribue finalement à la différenciation des

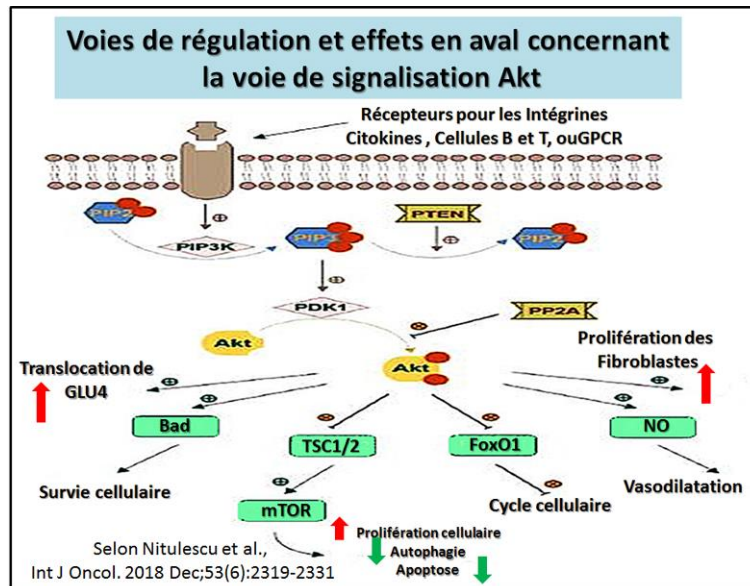
cellules précurseurs musculaires en lignée myogénique. Un schéma simplifié est présenté ci-dessous et résume la balance qu'exerce la protéine IRS4 sur les 2 voies de signalisation que sont la voie BMP/Smad et la voie AKT.

Une nouvelle information est déduite de ce travail sur l'ARNlnc (un long ARN intergénique non-codant pour l'activation de kinase (LINK-A) qui interagit directement avec le domaine d'homologie PH AKT de la protéine AKT mais aussi de l'entité PtdIns (3, 4,5) P3 (Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, dont le sigle est aussi PIP3) est capable d'hyperactiver cette protéine AKT et de lui conférer lui une résistance aux inhibiteurs. Il est également observé dans cette étude que les résultats portant sur le statut de phosphorylation de la protéine AKT est pauvre chez les patients atteints d'un cancer du sein et du poumon. L'[ARNlnc de liaison au PIP3 module l'activation de l'AKT](#) ce qui pourrait représenter un champ pour de vastes implications cliniques.

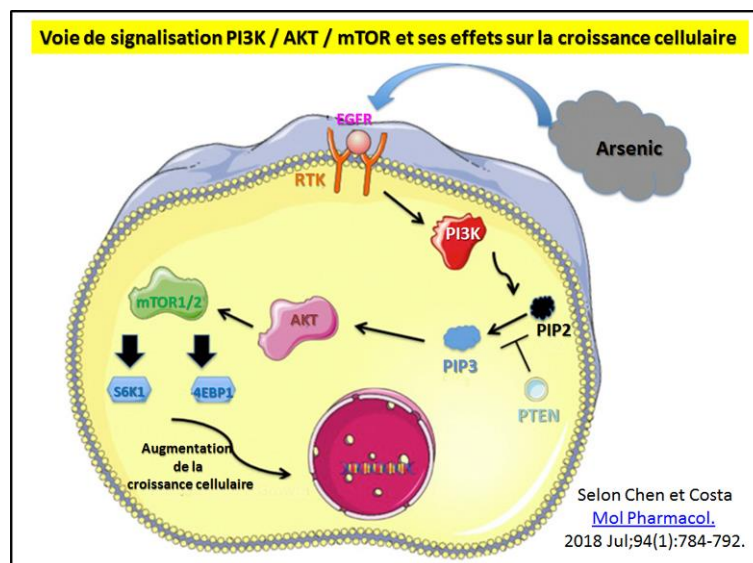
Dans cette étude il s'agit d'analyser les [exosomes dérivés de cellules cancéreuses du pancréas](#) qui induisent une résistance à l'insuline dans les cellules C2C12 formant des myotubes via la **voie de signalisation PI3K / Akt / FoxO1**. Plusieurs schéma récapitulatifs figurent dans cette étude.



En 2018, une revue de mise à jour du sujet porte sur [la voie Akt dans le traitement en oncologie et au-delà](#). Cette revue présente les principales caractéristiques de la structure et des fonctions d'Akt, et indique les progrès des inhibiteurs Akt en ce qui concerne, le développement des médicaments et leur activité préclinique et clinique en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique et la sécurité pour les patients. Une illustration complète, provenant directement de l'article en référence, résume l'ensemble des voies de régulation et des effets en aval concernant la voie de signalisation Akt.



Cette nouvelle analyse se penche plus particulièrement sur la [voie PI3K / AKT dans l'obésité et le diabète de type 2](#). Cette étude se résume aussi les preuves de l'existence de cibles thérapeutiques récemment identifiées sur la voie PI3K / AKT en tant que traitement pour l'obésité et le diabète de type 2. La voie PI3K / AKT est ainsi endommagée dans divers tissus du corps ce qui conduit à l'obésité et au diabète de type 2 comme résultant de la résistance à l'insuline et, à son tour, la résistance à l'insuline exacerbe la voie de signalisation qui implique la cascade PI3K / AKT, formant alors un cercle vicieux. Une large illustration didactique présente la voie de signalisation qui implique la cascade PI3K / AKT . **PI3K active AKT et AKT phosphoryle des substrats** en aval impliqués dans la régulation de diverses fonctions cellulaires, notamment 3 processus comme l'apoptose, le métabolisme et la progression du cycle cellulaire. Comme illustré par ces objectifs, il existe un degré élevé de polyvalence fonctionnelle et de chevauchement parmi les substrats AKT. En rouge et noir des lignes indiquent l'inhibition et l'activation respectivement.



Cette nouvelle étude prend en compte [la voie de signalisation PI3K / Akt / mTOR et permet de constater l'existence d'un effet bi phasique de l'arsenic dans la carcinogenèse](#). Une représentation graphique simplifiée, illustrant le rôle de la voie de signalisation PI3K / AKT /

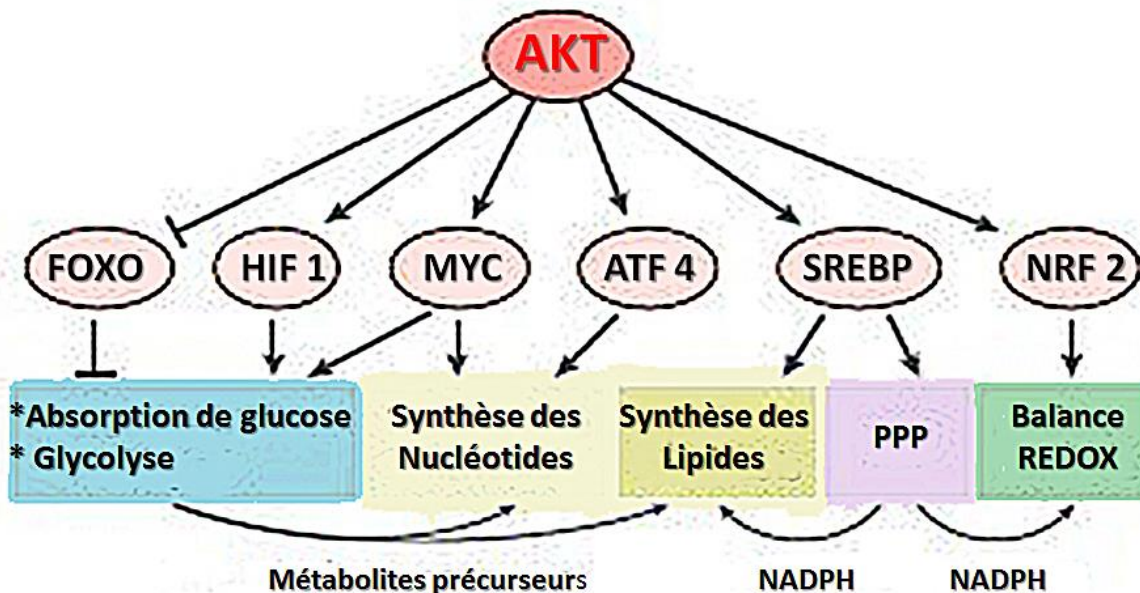
mTOR permet de résumer les effets de ce processus sur la promotion de la croissance cellulaire, comme cela est indiqué dans l'article en référence et dont la version traduite en français est présenté ci-contre.

Il s'agit dans ce travail de dresser l'état des lieux pour le processus de [l'inhibition par l'entité IL10 sur l'autophagie induite par la famine au niveau des fibroblastes cicatriciels hypertrophiques](#) suite à des discussions croisées entre les voies de signalisations IL10-IL10R-STAT3 et IL10-AKT-mTOR. Un schéma récapitulatif peut être consulté dans l'article original en référence. Cela illustre le mécanisme sous-jacent proposé. Il est indiqué l'existence d'une inhibition de l'autophagie à médiation IL10 dans les HSF traitées par la famine. L'entité IL10 inhibe l'autophagie induite par la famine via l'activation de IL10R-STAT3 par la voie de signalisation IL10R (voie IL10 / IL10R-STAT3) ou par activation directe de la voie AKT-mTOR (Voie IL10 / AKT-mTOR). L'entité IL10 inhibe l'autophagie induite par la famine en induisant discussions croisées entre STAT3, AKT et mTOR, en particulier STAT3 et mTOR et, enfin, via l'activation de p70S6K

Cette autre analyse concerne le [notoginsenoside sigle R1 qui est susceptible d'inhiber d'une part la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire](#), mais aussi la migration et l'hyperplasie néointimale par la voie de signalisation PI3K / Akt.

En 2019, cette étude porte sur un [axe de signalisation CD133-AKT-Wnt qui pilote les cellules initiatrices de tumeurs cérébrales du glioblastome](#). En utilisant plusieurs GBM CD133^{high} et CD133^{low} dérivés d'un patient, ce travail analyse les différences intrinsèques des déterminants que nous devons à un axe de signalisation CD133-AKT-Wnt dans lequel CD133 fonctionne comme un récepteur putatif de surface cellulaire pour l'activation Wnt de manière AKT dépendante. Ces résultats pourraient avoir des implications pour les essais d'oncologie personnalisés ciblant PI3K / AKT ou Wnt comme les deux voies peuvent être activées indépendamment de leurs moteurs canoniques, entraînant une résistance au traitement et une rechute de la maladie.

Contrôle transcriptionnel des processus métaboliques en aval de la signalisation **AKT**



Selon Manorajan et al., Oncogene. 2019 Nov 6. sous presse

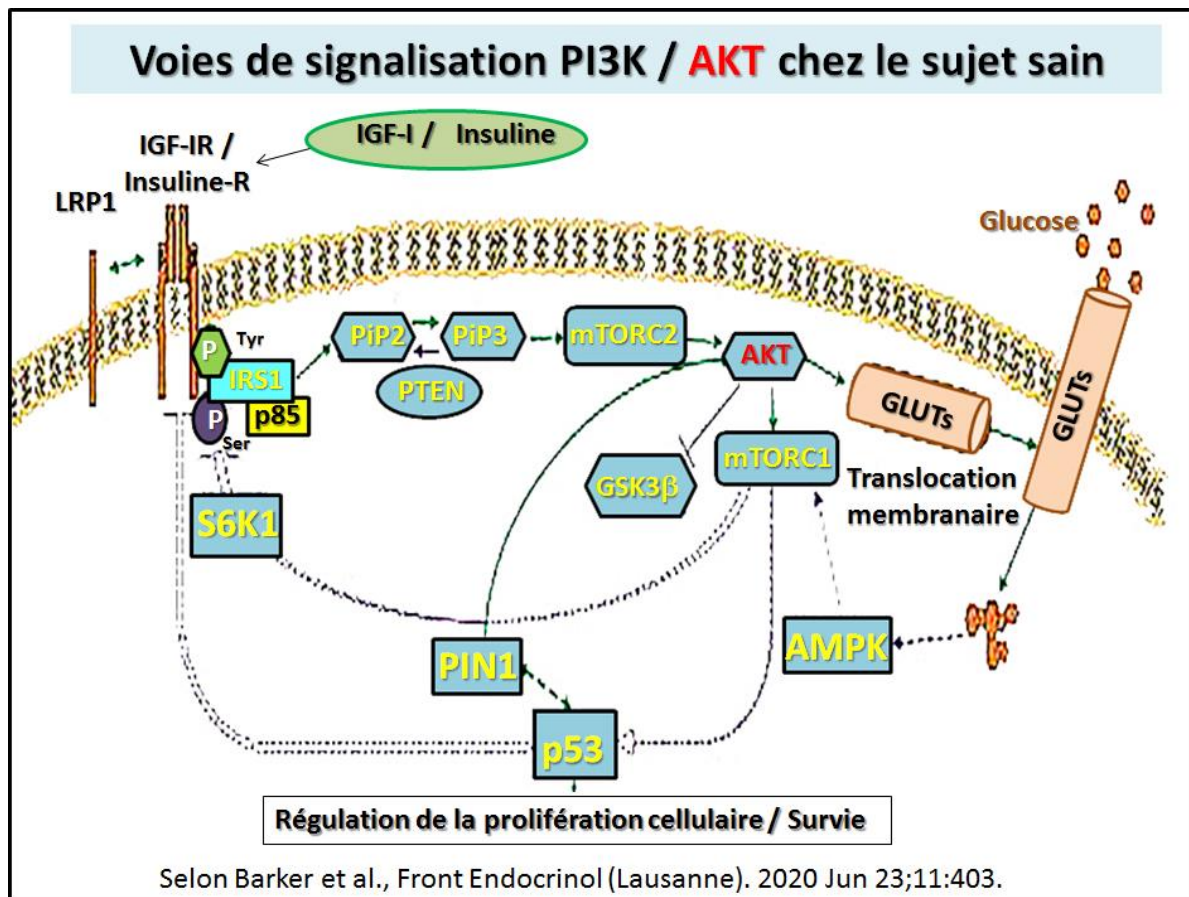
Le sujet abordé ici concerne [le réseau PI3K-AKT à l'interface de la signalisation oncogène et du métabolisme du cancer](#). Un contrôle transcriptionnel des processus métaboliques en aval de la signalisation AKT est présenté dans un schéma simplifié présent dans l'article original en référence. AKT régule le métabolisme à travers un certain nombre de facteurs de transcription en aval qui contrôlent l'expression de gènes codant pour le métabolisme de divers enzymes. La protéine (FOXO) inductible par l'hypoxie, le facteur 1 (HIF1) et le MYC régulent l'expression du transporteur du glucose et des enzymes glycolytiques comme intermédiaires de la glycolyse qui contribue à la synthèse des nucléotides et des lipides. Par ailleurs l'entité MYC et l'activation du facteur de transcription 4 (ATF4) induisent l'expression d'enzymes qui contribuent à la synthèse de nucléotide. La protéine de liaison aux éléments régulateurs du stérol (SREBP) induisent globalement l'expression de enzymes lipogéniques ainsi que des enzymes dans le système oxydatif de la voie du pentose phosphate (PPP), qui peut fournir nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH) en tant qu'équivalent réducteur pour la synthèse des lipides et l'équilibre redox. Le facteur nucléaire facteur érythroïde 2 2 (NRF2) régule l'homéostasie redox. Le schéma récapitulatif issu de l'article en référence est présenté dans une version traduite en français ci-dessous

Cette analyse porte sur le rôle critique de l'[AMPK dans la stimulation de l'activation de l'Akt sous stress, de la tumorigenèse et de la résistance aux médicaments](#). En particulier il est démontré que l'AMPK phosphoryle Skp2 à S256 et favorise l'intégrité et l'activité E3 ligase du complexe Skp2 SCF conduisant à l'ubiquitination de K63 liée et l'activation d'Akt et surtout des processus oncogéniques ultérieurs. Il est indiqué que la phosphorylation de Skp2 S256 médiée par l'AMPK favorise la progression du cancer du sein chez les modèles tumoraux de la souris, est en corrélation avec l'activation d'Akt et AMPK chez les patientes atteintes d'un cancer du sein dont il est prédit de faibles résultats de survie. Enfin, en ciblant

la phosphorylation de Skp2 S256 médiée par AMPK cela sensibilise les cellules à la thérapie ciblée par les récepteurs anti-EGF. Cette étude met en lumière comment le stress et l'EGF induisent l'activation de l'Akt et démontre de nouveaux mécanismes pour l'oncogenèse à médiation par l'AMPK et la résistance aux médicaments.

Un réseau accru de gènes du cycle cellulaire détermine la [double résistance des MEK et des inhibiteurs de l'Akt dans le cancer du sein triple négatif \(TNBC\)](#). Dans ce nouveau travail on trouve des analyses d'enrichissement d'un ensemble de gènes et de données transcriptomiques et protéomiques des groupes de réponse aux inhibiteurs de MEK et Akt qui ont révélé un ensemble de cellules spécifiques. En particulier cela concerne les gènes liés au cycle associés au phénotype de double résistance ; ces gènes ont été surexprimés dans un sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein. Les inhibiteurs de CDK ciblant le programme du cycle cellulaire pourraient surmonter la double résistance des inhibiteurs Akt et MEK. En conclusion, il est présenté dans ce travail la découverte des caractéristiques moléculaires et les diverses stratégies de traitement alternatif pour le TNBC (**Triple-negative breast cancer**) à double résistance aux inhibiteurs de Akt et de MEK.

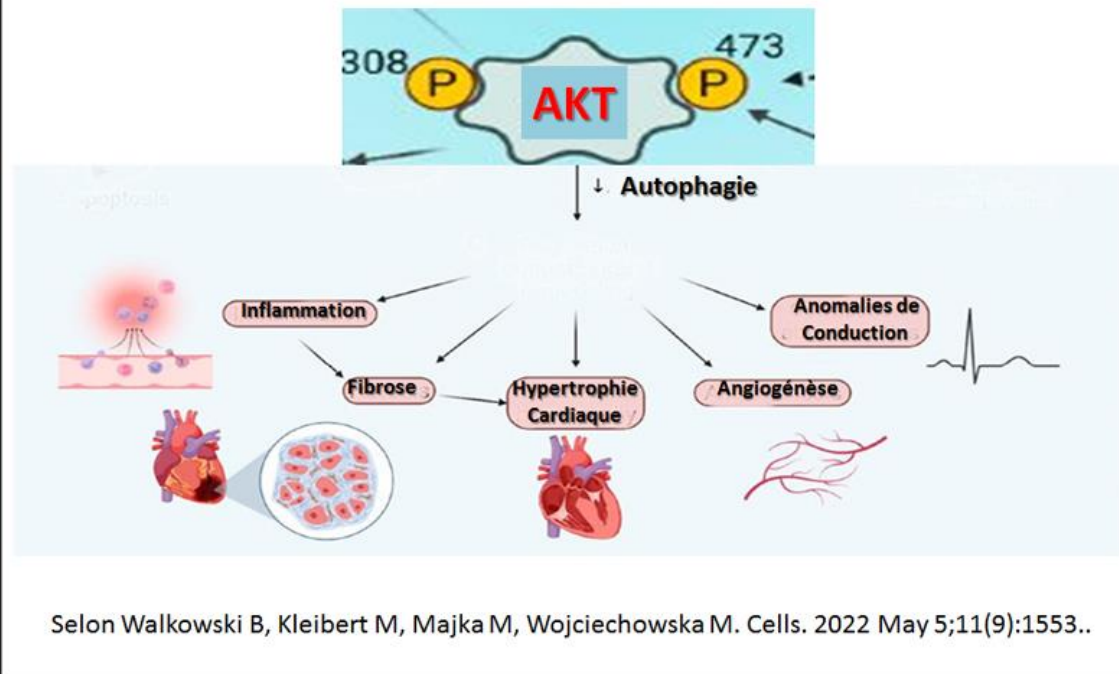
Ce rapport indique en détail les voies de [signalisation mTORC1 et PKB / Akt qui contrôlent la réponse musculaire à la dénervation en régulant l'autophagie et HDAC4](#). Pour permettre des changements dynamiques en autophagie, il existe une activation de mTORC1 qui doit être soigneusement équilibrée après la dénervation. Activer ou inhiber la protéine mTORC1 altère la régulation de l'autophagie et altère l'homéostasie chez les patients dont les muscles sont dénervés. Ce travail montre un fait important, à savoir que l'inhibition de la voie de signalisation PKB / Akt, conférée par une activation prolongée de mTORC1, annule le remodelage synaptique induit par la dénervation et provoque la dégénérescence du plateau neuromusculaire. Il est ainsi montré que l'activation de PKB / Akt favorise l'importation nucléaire de HDAC4 et est de ce fait nécessaires pour les modifications épigénétiques et la régulation positive du gène synaptique lors de la dénervation. Par conséquent, cette étude dévoile des fonctions encore inconnues de la signalisation PKB / Akt-mTORC1 dans le muscle en réponse nerveuse, avec des implications importantes pour l'intégrité neuromusculaire dans divers conditions pathologiques.



En 2020, une récente revue permet de [mieux comprendre les potentielles oppositions entre des pathologies](#) comme le cancer et la maladie d'Alzheimer qui impliquent plus particulièrement la voie de signalisation impliquant PI3K / AKT. Les indices fournis dans cette étude montre les différences en rapport avec la situation normale que l'on trouve chez le sujet sain comme cela est indiqué dans l'illustration ci-dessous. Dans le détail l'étude montre que l'effet d'AKT provoque une accumulation du glucose intracellulaire ce qui entraine une prolifération cellulaire, tandis que dans le cas de maladie d'Alzheimer (AD) il y a un déficit en glucose ce qui a pour conséquence une mort programmée des cellules du cerveau .

En 2021, on trouve dans [cette revue des informations nouvelles sur la régulation de l'hypertrophie musculaire](#) : **Implication de la voie indépendante de l'Akt et des cellules satellites dans l'hypertrophie musculaire.** En réponse à la charge mécanique induite par l'activité physique, le muscle squelettique exerce plusieurs adaptations locales, dont une augmentation de la taille des myofibrilles et du nombre de myonucléaires, connue sous le nom d'hypertrophie musculaire. La synthèse des protéines et les cellules satellites musculaires (CSM) sont principalement responsables de ces adaptations. Cependant, les voies de signalisation en amont qui favorisent la synthèse des protéines restent controversées. De plus, la nécessité des CSM dans l'hypertrophie musculaire est également une question très débattue. Dans cette revue, il est résumé l'activation indépendante du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1)/Akt de la signalisation de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) dans l'hypertrophie musculaire et l'implication de la signalisation mTOR dans la perte de fonction et de masse des muscles squelettiques liée à l'âge et dans la sarcopénie. **Les rôles et les comportements des MuSC, les caractéristiques des nouveaux myonoyaux dans l'hypertrophie musculaire et leur pertinence pour la sarcopénie ont également été mis à jour dans cette revue.**

la signalisation PI3K/AKT élément clé de la régulation de nombreux processus



En 2022, il est indiqué dans [cette analyse, un nouvel aperçu du rôle de la voie PI3K/Akt dans les lésions ischémiques et le remodelage du ventricule gauche après l'infarctus dans le cœur normal et diabétique](#). Malgré la baisse significative de la mortalité, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès dans le monde. Parmi elles, l'infarctus du myocarde (IM) semble être la plus importante. L'introduction de médicaments à visée moléculaire pourrait permettre de réduire davantage le taux de mortalité. Il semble que les composants de la voie de signalisation PI3K/Akt soient de bons candidats pour cela. La voie PI3K/Akt joue un rôle clé dans la régulation de la croissance et de la survie des cellules, telles que les cardiomyocytes. En outre, il a été démontré que l'activation de la voie PI3K/Akt permet d'atténuer les changements négatifs post-infarctus dans le myocarde et qu'elle est altérée en cas de diabète. Dans cet article, le rôle de cette voie a été décrit à chaque étape de l'ischémie et du remodelage ventriculaire gauche qui s'ensuit. En outre, il est indiqué les substances les plus prometteuses qui doivent faire l'objet de recherches plus approfondies avant d'être introduites dans la pratique clinique. En outre, il est présenté l'impact du diabète et des médicaments cardiaques et antidiabétiques largement utilisés sur la voie PI3K/Akt et discutons du mécanisme moléculaire de ses effets sur l'ischémie myocardique et le remodelage du ventricule gauche. Une illustration issue de l'article en référence montre **la signalisation PI3K/AKT qui est un élément clé de la régulation de nombreux processus** dans la période péri-infarctus et le remodelage post-infarctus du ventricule gauche

En 2023, Ce travail concerne [la réduction au silence de l'EIF3A améliore l'hypertension artérielle pulmonaire par l'intermédiaire de HDAC1 et de la voie PTEN/PI3K/AKT in vitro et in vivo](#). La présente étude a examiné le rôle de l'EIF3A dans la progression de l'HTAP. Un modèle de rat HAP induit par la monocrotaline (MCT) a été construit et le virus adéno-associé

de type 1 (AAV1) portant le shRNA EIF3A a été administré par voie intratrachéale à des rats HAP pour bloquer l'expression de l'EIF3A. Des PASMC ont été isolées à partir de rats et traitées avec du PDGF-BB pour simuler la prolifération des PASMC, et un shRNA pour EIF3 a été réalisé pour étudier le mécanisme derrière le rôle d'EIF3A dans la fonction des PASMC in vitro. L'expression d'EIF3A était régulée à la hausse dans les artères pulmonaires et l'inhibition d'EIF3A a permis d'améliorer efficacement l'hypertension pulmonaire et l'hypertrophie du ventricule droit et de supprimer le remodelage vasculaire induit par le MCT in vivo. En outre il est constaté que le knockdown génétique de l'EIF3A réduisait la prolifération déclenchée par le PDGF et arrêta le cycle cellulaire, accompagné d'une diminution de l'expression des protéines liées à la prolifération dans les PASMC. Sur le plan mécanique, la voie de l'histone désacétylase 1 (HDAC1) médiée par PTEN/PI3K/AKT a été reconnue comme un mécanisme primaire dans la progression de l'HTAP. L'inhibition de l'EIF3A a diminué l'expression de HDAC1 et a inhibé la prolifération excessive des PASMC en augmentant l'expression de l'homologue de la phosphatase et de la tension (PTEN) et en supprimant la phosphorylation de l'AKT. **Notamment, l'expression d'HDAC1 a inversé l'effet de l'inhibition de l'EIF3A sur l'HAP et la voie PTEN/PI3K/AKT.** Dans l'ensemble, l'inhibition de l'EIF3A a amélioré l'HTAP en diminuant la prolifération des PASMC par le biais de la voie PTEN/PI3K/AKT médiée par HDAC1. Ces résultats suggèrent que le ciblage de l'EIF3A pourrait représenter une approche potentielle pour le traitement de l'HTAP.

Cette autre analyse concerne [le facteur de croissance des fibroblastes 21 est exprimé et sécrété par le muscle squelettique à la suite d'une stimulation électrique via l'activation par l'ATP extracellulaire de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR](#). Le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) est une hormone impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides, du glucose et de l'énergie. Bien qu'il soit principalement libéré par le foie, il a été démontré ces dernières années qu'il s'agit d'une "myokine", synthétisée dans les muscles squelettiques après l'exercice et les conditions de stress par une voie dépendante de l'Akt et sécrétée pour jouer un rôle autocrine et endocrine. À ce jour, le mécanisme moléculaire de la régulation physiopathologique de la production de FGF21 dans les muscles squelettiques n'est pas totalement compris. Nil a été précédemment démontré que la dépolarisation de la membrane musculaire contrôle l'expression des gènes par le biais de la signalisation de l'ATP extracellulaire (eATP), par un mécanisme défini comme le "couplage excitation-transcription". La signalisation de l'eATP régule l'expression et la sécrétion de l'interleukine 6, une myokine bien définie, et active la voie de signalisation Akt/mTOR. Ce travail visait à étudier l'effet de la stimulation électrique dans la régulation de la production et de la sécrétion du FGF21 du muscle squelettique, par le biais de la signalisation eATP et de la voie PI3K/Akt. Les résultats présentés montrent que la stimulation électrique augmente à la fois les niveaux d'ARNm et de protéines (intracellulaires et sécrétées) du FGF21, dépendant d'un mécanisme de signalisation de l'ATP extracellulaire dans le muscle squelettique. En utilisant des inhibiteurs pharmacologiques, il est démontré que la production et la sécrétion de FGF21 par le muscle nécessitent l'activation de la voie de signalisation P2YR/PI3K/Akt/mTOR. Ces résultats confirment que le muscle squelettique est une source de FGF21 dans des conditions physiologiques et dévoilent un nouveau mécanisme moléculaire de régulation de la production de FGF21 dans ce tissu. **Ces résultats permettront d'identifier de nouvelles cibles moléculaires pour comprendre la régulation du FGF21 dans des conditions physiologiques et pathologiques, telles que l'exercice, le vieillissement, la résistance à l'insuline et la dystrophie musculaire de Duchenne, toutes caractérisées par une altération à la fois des niveaux de FGF21 et des composants de signalisation de l'ATP.** Ces données confirment que la signalisation eATP est un mécanisme important pour l'expression des myokines dans les muscles squelettiques.

Cet article concerne [l'activation synchronisée de ERK 1/2, p38mapk et PKB/Akt signalisation par H2O2 dans les cellules musculaires lisses vasculaires](#) : **implication potentielle dans les maladies vasculaires (revue)**. Le stress oxydatif a été impliqué dans la pathogenèse d'un grand nombre d'anomalies vasculaires telles que l'athérosclérose, l'hypertension et la resténose consécutive à une angioplastie par ballonnet. Cependant, le mécanisme moléculaire par lequel le stress oxydatif provoque ces anomalies reste mal caractérisé. Des études récentes ont montré que l'exposition des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) à H₂O₂, pour imiter le stress oxydatif, active les composants des voies de transduction du signal favorisant la croissance et la prolifération. Ces composants comprennent les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et la protéine kinase B (PKB/Akt), et sont considérés comme des acteurs clés de la médiation de la croissance, de la prolifération, de l'hypertrophie, de la migration, de la survie et de la mort des CMLV. **Il est présenté ici un bref aperçu de l'effet du H₂O₂ sur les MAPK et la signalisation PKB/Akt dans les CMLV en relation avec leur rôle potentiel dans la pathogenèse des maladies vasculaires.**

En 2024, on va trouver dans [cette analyse des données sur les applications thérapeutiques du ginseng pour la gestion des troubles liés aux muscles squelettiques](#). Le muscle squelettique (SM) est le plus grand organe du corps et est en grande partie responsable du métabolisme nécessaire au maintien des fonctions corporelles. En outre, l'entretien du muscle squelettique dépend de l'activation des cellules (souches) satellites du muscle (CSM) et de la prolifération et de la fusion ultérieures des myoblastes différenciés en myofibres matures (myogenèse). Des composés naturels sont utilisés comme options thérapeutiques pour promouvoir la régénération des CSM au cours du vieillissement, de l'atrophie musculaire, de la sarcopénie, de la cachexie ou de l'obésité. En particulier, les composés dérivés du ginseng ont été utilisés dans ces contextes, bien que le ginsénoside Rg1 soit principalement utilisé pour la gestion de la masse musculaire. Ces composés agissent principalement en activant la voie de signalisation **Akt/mTOR**, en régulant la myogénine et MyoD pour induire une hypertrophie musculaire, en régulant à la baisse les facteurs atrophiques (atrogin1, muscle ring-finger protein-1, myostatine et production d'espèces réactives de l'oxygène mitochondrial) et en supprimant l'expression du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et de l'interleukine-6 (IL-6) en cas de cachexie. Les composés du ginsénoside sont également utilisés pour la gestion de l'obésité, et leurs effets anti-obésité sont attribués à l'inhibition du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ), à l'activation de l'AMPK, à la translocation du transporteur de glucose de type 4 (GLUT4) et à l'augmentation des phosphorylations de la résistance à l'insuline (IR), du substrat du récepteur de l'insuline-1 (IRS-1) et de l'Akt. Cette revue a été entreprise pour fournir une vue d'ensemble de l'utilisation des composés liés au ginseng dans la gestion des troubles liés au SM. Voir dans l'article en référence de multiples illustrations didactiques.

Cet article est une [Mini-révision : Traitement actuel du cancer de la vessie](#) - Nécessité d'une amélioration. Le cancer de la vessie est le dixième cancer le plus fréquent et représente une charge importante pour les services de soins de santé dans le monde entier, car c'est l'un des cancers les plus coûteux à traiter par patient. Cette dépense est due à l'ampleur des traitements et des suivis qui s'inscrivent dans le cadre de procédures coûteuses et invasives. L'amélioration des options de traitement et de la qualité de vie que ces interventions offrent n'a pas progressé au même rythme que les autres cancers, et de nouvelles alternatives sont désespérément nécessaires pour alléger le fardeau. **Une approche plus moderne doit être adoptée, les biomarqueurs urinaires constituant une étape positive pour rendre les traitements plus conviviaux pour les patients, mais il reste encore un long chemin à parcourir pour les rendre largement disponibles et d'un niveau comparable aux options de traitement actuelles.** De nouvelles cibles pour atteindre les principales

voies de signalisation qui sont régulées à la hausse dans le cancer de la vessie, telles que la voie PI3K/**AKT**/mTOR, sont nécessaires de toute urgence, avec un seul médicament approuvé jusqu'à présent, l'Erdafitinib. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont également prometteurs, avec des thérapies à base d'anticorps PD-1 et CDLA-4 dont l'utilisation a été approuvée. Ils bloquent efficacement la liaison ligand/récepteur afin de bloquer le point de contrôle immunitaire utilisé par les cellules tumorales. D'autres pistes doivent être explorées, notamment la réorientation des médicaments et les nouveaux biomarqueurs, qui ont révolutionné ce domaine dans d'autres cancers. Voir dans l'article en référence de multiples illustrations didactiques.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des AKT** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme de **AKT** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
 - **Protéine : [AKT1](#)**
 - **Pathologies associées** : Breast cancer, somatic [BREAST CANCER, FAMILIAL](#) ; Colorectal cancer, somatic [CRC](#) ; Cowden syndrome 6 [CWS6](#) ; Ovarian cancer, somatic [OVARIAN CANCER](#) ; Proteus syndrome, somatic [NEVI](#) ; {Schizophrenia} [SCZD](#)
 - **Protéine : [AKT2](#)**
 - **Pathologies associées** : Diabetes mellitus, type II [NIDDM](#) ; Hypoinsulinemic hypoglycemia with hemihypertrophy [HIHGHH](#)
 - **Protéine : [AKT3](#)**
 - **Pathologies associées** : Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome 2, [MPPH2](#)