

UE11 – Parcours 3– Signalisation Cellulaire – Cours n°6 07/03/2018 Pr Vincent Goffin vincent.goffin@inserm.fr	RT : Louna Gibert RL : Jean Baptiste Louis
---	---

Récepteurs prolactine, hormone de croissance et cytokines

Plan :

I. Aspect moléculaire

- A. Présentation des récepteurs des cytokines
- B. Interaction ligand-récepteur
- C. Transmission du signal intracellulaire

II. Aspect pathologique

- A. Excès de signalisation
 - i. Excès de GH : acromégalie
 - ii. Excès de PRL : hyperprolactinémie
- B. Défaut de signalisation
 - i. Nanisme et défaut de signalisation GH
 - ii. Hyperprolactinémie ?
- C. Mécanisme de la boucle autocrine/paracrine

III. Aspect thérapeutique

- A. Adénome hypophysaire
- B. Boucle autocrine/paracrine
- C. Développement d'anticorps et Antagoniste

Abréviations :

GH = Hormone de croissance

PRL = Prolactine

SL = Syndrome de Laron

PRLR= Récepteur à la prolactine

Introduction

Les cytokines ont été découvertes dans les années 1980-1990 grâce aux divers clonages de leurs récepteurs. Elles sont définies sur la base de leurs récepteurs. On a remarqué que le récepteur à la prolactine et le récepteur à l'hormone de croissance présentent certaines similarités dans leur séquence (structure primaire) et leur structure 3D (tertiaire) avec toute une série d'autres récepteurs comme celui à l'interleukine et à l'érythropoïétine.

I. Aspect Moléculaire

A. Présentation des récepteurs cytokines

Deux classes de récepteur ont été définies

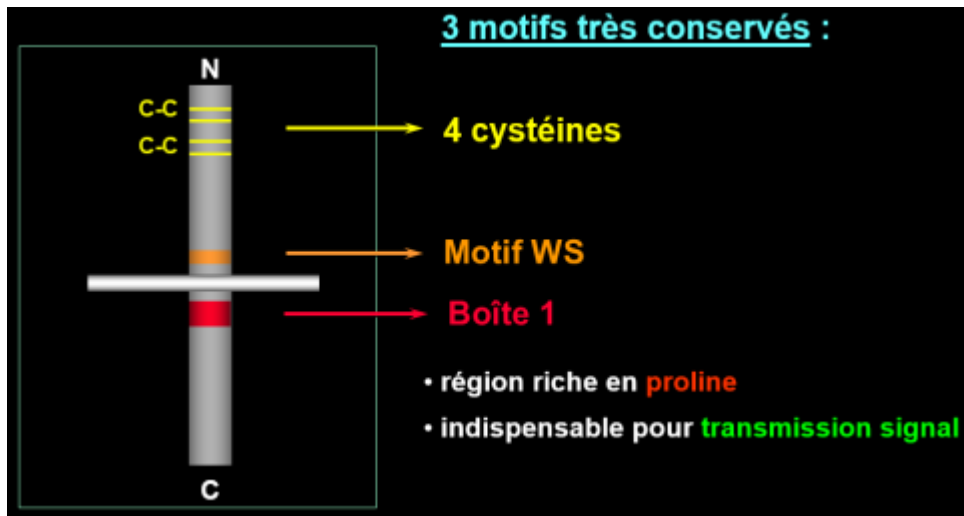
1. Classe 1 : elle contient le plus de membres (34).
On constitue ainsi dans les années 80 la superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques. Rien d'un point de vue fonctionnel ne permettait de mettre ces hormones dans la même famille mais c'est leur structure qui les réunit.
2. Classe 2 : 16 membres

Structure :

- Un seul passage transmembranaire
- 3 motifs très conservés :
 - **Doublet de cystéines** dans le domaine extracellulaire (expériences de mutagenèse qui montre que ces cystéines sont essentielles au maintien de la structure cellulaire et à la liaison des hormones (cytokines))
 - **Motifs WS : doublet tryptophane serine**, il est un peu plus bas dans la partie proximale
 - S'il est muté, il risque d'empêcher que le récepteur aille à la membrane, il reste dans la cellule. Ce motif est important dans le transport ainsi pour que le récepteur soit correctement acheminé à la membrane. Il pourrait aussi interagir avec les lipides de la membrane et modifier les réponses aux récepteurs.
 - **Boite 1** : se situe dans la partie cytoplasmique, elle est très conservée et riche en résidu proline (AA très rigide). Lorsque que l'on a de nombreuses prolines côte à côte cela donne une conformation particulière. Elle a un rôle clé dans la transmission du signal.

Le domaine extracellulaire est constitué de 2 feuillets de 7 brins Bêta qui cible toute interaction avec le ligand. C'est la signature structurale que l'on retrouve dans tous les récepteurs de cytokines hématopoïétiques.

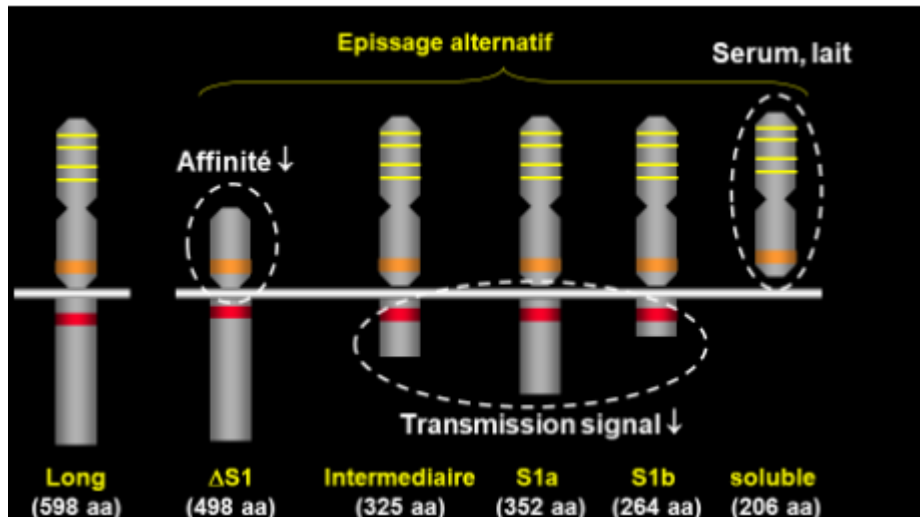
La partie intracellulaire est très compliquée à déterminer (seulement quelques expériences de résonance magnétique nucléaire sur le domaine ont été effectuées).



Dans chaque organisme, on a un gène pour chaque récepteur de prolactine mais **plusieurs isoformes** sont possibles. Ils vont résulter **d'épissage alternatif**.

Ex : gène PRLR qui code la prolactine chez l'homme :

- Manque la moitié du domaine extracellulaire : interaction moins efficace avec le ligand (moins d'affinité)
- Manque une partie du domaine cytoplasmique (tronqué en C terminal) : la transmission du signal dans la cellule est altérée
- Protéine de liaison soluble : Elle se trouve dans différents fluides de l'organisme comme les sérums ou le lait. Elle correspond à la partie extracellulaire du récepteur dont la traduction s'est arrêtée avant le domaine transmembranaire. Elle est capable de lier l'hormone mais n'est pas accrochée à la membrane. Son interaction avec l'hormone va former un complexe qui sera moins rapidement filtré au niveau rénal et qui protège l'hormone des protéases. Cela va augmenter la biodisponibilité de l'hormone.



Structure des ligands, les Cytokines :

les cytokines hématopoïétiques ont le même type de structure

- 4 hélices alpha qui sont appelées soit longues ou courtes en fonction de leur taille (c'est ce qui les différencie). La structure porte le nom de tonneau de 4 hélices alpha anti parallèles.

C'est une grande famille. Les récepteurs sont souvent multi partis c'est-à-dire que plusieurs chaînes vont constituer un récepteur fonctionnel.

Le modèle le plus simple est le PRLR.

Autre exemple qui se complique : le récepteur d'IL6 a une chaîne alpha spécifique de chaque cytokine qui va s'associer avec une protéine : les gp 130 qui sont communes à toutes les cytokines d'une même sous famille. Ces récepteurs sont donc constitués de 2 chaînes qui s'associent.

Pour IF-2, il y a 3 chaînes différentes parmi lesquelles plusieurs variantes dans leurs associations existent. Ceci engendre donc une réponse différente (activité et affinité).

GP130 s'associe à un fixateur spécifique de chacune des cytokines ; c'est la même chose avec le gamma C et la beta C

B. Interaction ligand-récepteur

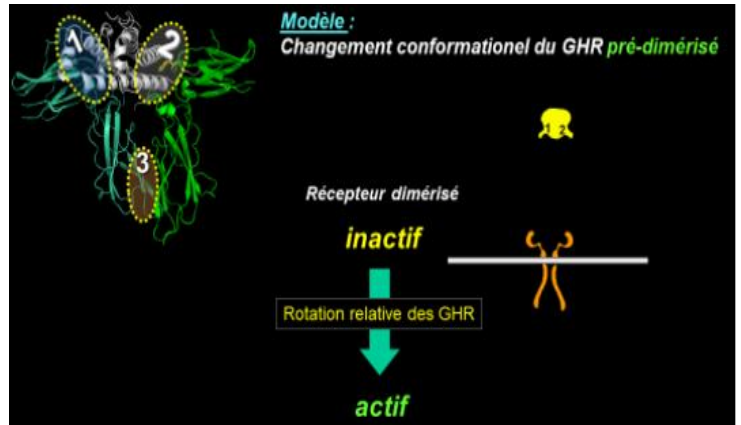
On étudie le modèle d'activation du GHR :

C'est le 1^{er} récepteur dont la structure tridimensionnelle a été détaillée avec son ligand, lorsqu'ils sont en complexe.

Les scientifiques ont produit l'hormone de croissance recombinante dans une bactérie et le domaine extracellulaire du récepteur. Ils ont tout mélangé dans un tube à essai puis ont réalisé une chromatographie et un cristal.

- L'information principale qui en est ressortie:

Quand le récepteur **GHR est lié à son ligand, il est dimérisé**. Il est en 2 copies. Il existe plusieurs chaînes de récepteurs et toutes vont être en plusieurs copies. La GH a deux sites de liaison, le récepteur est dimérisé à la membrane de façon à ce que ce pré dimère est inactif. La GH vient se lier au récepteur via le site de liaison 1 et 2. Il se passe alors un changement de conformation relative (rotation) des 2 chaînes du GHR prédimérisés, qui permet d'activer la cascade de signalisation et la transmission du signal.



C. Transmission du signal intracellulaire

Il existe 2 grands principes de transmission :

- **Liaison protéine-protéine** : transmission, d'un message de l'une à l'autre
- **Phosphorylation par les kinases** qui active les protéines

Les récepteurs cytokines contrairement aux enzymes n'ont pas d'activité kinase intrinsèque. Pour transmettre le signal elles travaillent avec des kinases associées aux récepteurs ou activées par cascade.

La première kinase est appelée JAK.

Les tyrosines présentes dans les chaînes au niveau cytoplasmique n'ont pas d'activité kinase.

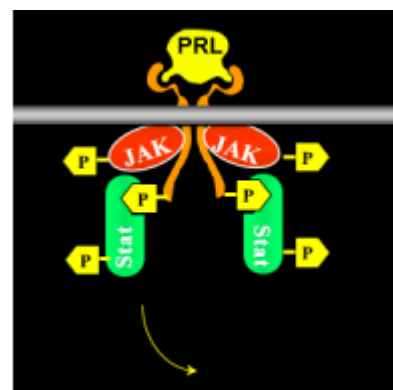
Le substrat phosphorylé devient actif.

Voie JAK/STAT :

Les kinases JAK ont au départ été identifiées sur les récepteurs des cytokines, on pensait qu'elles étaient spécifiques de la voie mais en réalité ce n'est pas le cas. Tous les récepteurs de cytokines activent la voie.

Il existe 3 acteurs principaux :

- Les récepteurs : activés par un ligand spé
- Les **JAKs** : tyrosine kinase associée au récepteur (4 membres)
- Les **STATs** : facteurs de transcription (7 membres)



Jak est lié au récepteur via la **Boite 1** (proline). C'est donc une région indispensable car c'est cette **boite qui accroche la première kinase sur tous les récepteurs cytokines**.

Le ligand au niveau cytoplasmique arrive au niveau de la boite 1 ce qui entraîne une modification de la structure du récepteur, les 2 JAKs se retrouvent l'une en face de l'autre et s'autophosphorylent.

Une kinase phosphorylée devient beaucoup plus active et phosphoryle les substrats : les tyrosines du récepteur. Pour le PRLR, il s'agit des prolines C-term (tout à la fin du récepteur, donc s'il est tronqué à ce niveau-là, la transmission du signal est modifiée). Les tyrosines phosphorylées agissent un peu comme un aimant et attirent à elles des protéines. Parmi elles, les STATS qui possèdent un domaine d'affinité pour les phosphotyrosines. Elles viennent s'ancrer. A un moment, ces STATS vont se décrocher (car interaction non covalente) et vont se dimériser dans le noyau pour activer la transcription de certains gènes cibles.

EX : PRLR/GHR : ce sont essentiellement JAK2 et Stat5 A/B qui sont utilisés.

Le but est d'engendrer une réponse physiologique. Par exemple l'action de la prolactine sur une cellule mammaire entrainera la différenciation (expression des protéines du lait).

Inhibiteur de la voie : SOCS -> se lie aux phosphotyrosines et empêche les stats de s'y lier. Elles sont elle-même induites par les Stat. La voie est ainsi régulée. Elle est activée pendant un certain temps seulement.

II. Aspects pathologiques de GH et PRL (prolactine)

Ici, on va parler des défauts et des excès de signalisation.

A. Excès de signalisation

Ces deux hormones (la GH et la PRL) sont fortement et en majorité exprimées **par l'hypophyse**. Elles sont en effet secrétées par l'hypophyse antérieure. Dans le cas d'un **adénome** (tumeur bénigne), il y a une croissance de l'hypophyse due à l'augmentation du nombre de cellule. Ceci engendre un **taux d'hormone plus important** dû au ratio volume/hormone : plus le volume de tissus est important, plus le taux d'hormone est important.

Cet excès entraine :

i. Pour la GH : une acromégalie.

Ce sont des patients ayant des extrémités grandes (mains, taille, ...). En phase de croissance, cela engendre des adultes de grande taille. Le risque de mortalité est augmenté via l'augmentation du risque du cancer de colon et cardiovasculaire. De même la morbidité (maux de tête, trouble de la vision) est aussi plus importante. Ceci est principalement dû à l'adénome qui grossit et comprime le chiasma optique.

Les cellules **somatotropes** sont la source de l'adénome ici. Ce sont elles qui produisent la GH

ii. Pour la **PRL : une hyperprolactinémie.**

La morbidité (maux de tête, troubles de la vision) est augmentée et c'est dû à l'adénome. Les problèmes de fertilité peuvent aussi être dus aux taux de PRL trop importants. On pense que l'hyperprolactinémie peut être un risque pour les cancers mais c'est quelque chose qui est à vérifier.

Les cellules **lactotropes** sont la source ici, elles produisent la PRL.

B. Défaut de signalisation

i. **GH : nanisme ou syndrome de Laron**

Dans le cas d'un défaut de signalisation de GH on observe un **syndrome de Laron** qui correspond à des mutations des récepteur GH. La GH agit sur beaucoup de tissus dont le foie. Ce dernier produit un autre facteur de croissance **l'IGF 1** (petit facteur comme l'insuline) qui exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse pour freiner la sécrétion de GH.

Laron constate que ces patients ont beaucoup de GH mais peu de IGF dans le sang (alors qu'ils devraient en avoir beaucoup) -> le *problème* est entre les deux : donc **au niveau du récepteur.**

Il existe de nombreuses mutations qui affectent une ou plusieurs fonctions du récepteur: extracellulaire (liaison avec le GH, dimérisation), intracellulaire (signalisation, transmission).

Traitement : Administration d'IGF 1 pour compenser le manque d'action de la GH sur son récepteur et donc de la production d'IGF 1. Néanmoins, la GH a d'autres actions dans la cellule donc on ne résout ici qu'une partie du problème celui qui est lié à l'IGF 1.

Etude d'une famille, d'une cohorte équatorienne, 22 ans de suivi avec divers examens spécifiques.

Chez les patients, on observe une forte diminution d'IGF 1 et d'IGF 2 par rapport au sujet contrôle de la famille.

On remarque que la courbe d'âge est déplacée vers la droite : les **patients sont plus petits mais vivent plus longtemps.** De plus, le patient **ne développe ni de cancer ni de diabète.**

Si on fait les mêmes expériences sur les souris en laboratoire en enlevant le récepteur, on remarque les mêmes résultats.

Néanmoins, les patients de Laron meurent de beaucoup d'accidents (car ils ne sont pas adaptés à notre environnement) car ils sont tout petits (90 cm-1m).

Il existe 2 possibilités de mutations :

- > 1^{ère} possibilité : le récepteur muté dans le SL qui est le premier élément de la chaîne
- > 2^{ème} possibilité : des mutations plus en aval de la chaîne comme dans STAT 5b qui sont plus complexes et qui affectent beaucoup plus de récepteurs cytokines.

Un pédiatre endocrino avait des patients avec les mêmes **symptômes que le SL** (GH haut, petite taille) mais sans mutation du récepteur de GH.

C'était donc moléculairement différent. Ils avaient en plus de **multiples déficit immunitaire**. Il s'est dit que cela pouvait être dû à un autre type de mutation qui pourrait être dans STAT 5b. Stat 5b est une des 7 stat très impliquée dans la transmission du signal par beaucoup de cytokines. En cas de mutation, la signalisation de beaucoup d'autres récepteurs de cytosines importantes dans le système immunitaire seront aussi altérés en plus de la signalisation de GH. Il a regardé STA 5a sans rien trouver puis STAT5b et a trouvé des variations : délétion, insertion, codon stop, mutations ponctuelles (ex : alanine en proline qui est le premier variant trouvé).

Ils ont étudié les fibroblastes des patients avec cette mutation et ont remarqué qu'il y avait très peu de STAT 5b et que s'ils mettaient de la GH dessus, ce n'était jamais phosphorylé. Ils ont étendu cette expérience au modèle cellulaire. Ils ont repris la séquence mutée de STAT 5B, l'ont mises dans des cellules et ont remarqué que cela formait une protéine très instable qui avait tendance à s'agréger et à être non fonctionnelle.

ii. Défaut de signalisation de prolactine : hyperprolactinémie ?

Les **souris sans PRLR** présentent des **problèmes de fertilité**. Si on arrive à avoir une grossesse, elles seront incapables d'allaiter. Nous avons donc chez la souris toute une série de phénotypes bien connus.

Par contre, chez l'homme la conséquence d'un manque de PRL est inconnue (mais connue chez la souris). Le patient sans PRL n'est pas connu.

❖ En 2013, un article sort sur ce thème et mentionne une **mutation perte de fonction de PRLR**.

Les patientes étudiées ont une hyperprolactinémie (N= 8-23), des problèmes de fertilité (mais l'une des patientes a eu 4 enfants avec de la galactorrhée postpartum) mais elles n'ont pas d'adénomes hypophysaires. Leur hyperprolactinémie est donc due à autre chose.

En séquençant plusieurs gènes, on a trouvé une mutation dans le récepteur de la prolactine : His->Arg (188) sur l'un des sites d'interaction avec le ligand.

Expérience 1 : un Western Blot. En laboratoire, ils ont fait exprimer ce récepteur mutant. Avec le récepteur sauvage, ils sont capables d'induire une phosphorylation de STAT 5 mais le mutant (ARG ou ALA) est incapable d'activer STAT 5.

Expérience 2 (fonctionnelle) : Essai du gène rapporteur : rajoute de la PRL dans des cellules exprimant différents types de récepteurs

- avec le sauvage : activation dose réponse de la transcription du gène
- avec le mutant il ne se passe rien
- avec un allèle sauvage et un allèle mutant, il y a une activation de la signalisation de PRL mais moins faible (nécessite peut être plus de PRL)

Est-ce que le mutant du récepteur de prolactine peut être la cause de l'hyperprolactinémie ?

On va alors regarder la physiologie pour voir comment est régulé la PRL.

Elle est **naturellement régulée par la dopamine** (produite par l'hypothalamus) qui active un récepteur D2R qui a pour objectif de freiner la synthèse de PRL.

Il existe 2 régulations :

- La PRL remonte dans l'hypothalamus et induit une production de dopamine. C'est le **rétrocontrôle négatif qui maintient le tonus dopaminergique**. La PRL inhibe sa propre synthèse
 - > si inhibé car mutation PRLR : hyperRPL (pas de dopamine produite)
- Régule **l'homéostasie hypophysaire** : la PRL induit **l'apoptose de cellules lactotropes**, réduit leur prolifération
 - > si inhibé : adénome hypophysaire

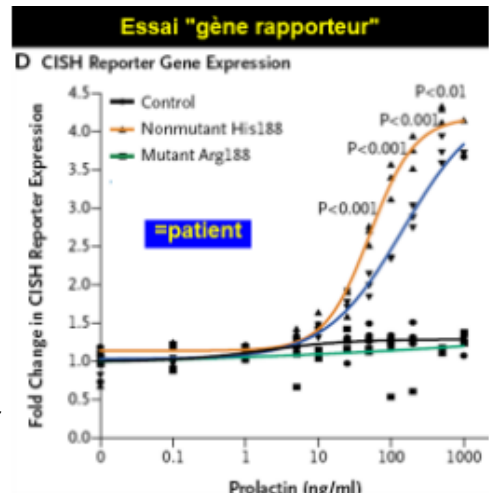
Les patient PRLR mutés ont une hyperprolactinémie mais ils n'ont pas d'adénomes. Donc soit c'est différent de la souris soit le phénotype d'hyperprolactinémie ne dépend pas que du récepteur muté mais aussi d'autres choses qu'on n'a pas encore trouvé.

Ce papier de 2013 a fait beaucoup de controverses.

Une critique qui est souvent revenue est que chez la patiente avec une galactorrhée post partum persistante, cela se produit lorsqu'il y a un excès de signal de PRL (gain de fonction) et cela ne colle pas du tout avec un récepteur qui ne fonctionne plus (perte de fonction).

Un récepteur perte de fonction devrait plutôt empêcher la galactorrhée.

- ❖ En 2018, un nouvel article est sorti avec un case report : femme 35 ans, hyperprolactinémie, 2 grosses dont la première a été assistée, pas de lactation. Ils ont trouvé deux mutations : la première est la 171 terminale qui donne une protéine de liaison soluble. La deuxième P269 L dans la boîte 1 entraîne la mutation de la première proline. La patiente a hérité de ses parents les deux allèles mutés.



Test in vitro :

- 1 mutant + PRLR-WT (parents) : activation de stats 5 fonctionne. Il n'y a pas de dominant négatif (le mutant n'empêche pas le sauvage de fonctionner).
- Chez la patiente : 2 mutants pas d'activation de stats 5 -> pas de lactation

Variants gains de fonctions de PRLR :

On s'intéresse à des tumeurs mammaires (bénignes et malignes) : on retrouve plusieurs polymorphisme -> 1 **SNP faux sens** (une isoleucine devient une leucine).

Dans le cancer du sein, la présence de ce variant entraîne une prolifération plus rapide.

Dans les cellules HEK lors des blots : ce variant PRLR est phosphorylé tout seul et phosphoryle STAT 5. Il est **constitutivement actif et phosphorylé**. Il doit sûrement participer à la tumoregenese mammaire.

Après de nombreux tests, ils n'ont pas réussi à avoir une différence statistique entre les sujets contrôles et les patients.

Dans la souris, ce variant seul n'est pas suffisant pour engendrer une tumeur. Le gain de fonction peut ne pas être assez suffisant pour passer un cap.

Chez l'homme il y a trop de variabilité et de facteurs externes.

C. Boucle autocrine et paracrine

C'est un grand mystère et on pense que cette boucle augmentée entraîne un cancer.

Les hormones PRL et GH sont produites essentiellement par l'hypophyse mais peuvent aussi être **produites en plus petites quantité par de nombreux tissus**.

On pense qu'elles agissent de manière locale dans ces tissus. Elles ne vont pas être sécrétées dans la circulation sanguine.

On appelle :

- **Voie autocrine paracrine** : expressions extra hypophysaire au niveau du thymus, sein, glande lacrymale, cerveau
 - Autocrine quand l'hormone agit sur la cellule elle-même
 - Paracrine quand l'hormone agit sur une cellule voisine

Elle est plus souvent décrite **dans les tumeurs** (causes ou conséquences difficile à dire) comme surexprimée par rapport au tissu sain correspondant. Dans le carcinome mammaire, ce qui est marron est marqué positivement, en bleu il n'y a pas de marquage. Ce genre d'étude permet de justifier le rôle de la PRL autocrine dans la tumeur, de dire qu'il y en a plus dans le cancer.

On ne peut pas distinguer la PRL/GH qui est produite par l'hypophyse et celle produite par les tissus car leur séquence est identique. Il est donc compliqué de la mesurer.

Il existe 2 approches principales pour savoir ce que ça fait :

- **Cellules dans la boîte de pétri et les transfecter avec un plasmide** exprimant la PRL ou la GH. On va les obliger à produire l'hormone d'intérêt. Généralement on voit que les cellules prolifèrent plus vite, avec un pouvoir invasif augmenté, elles sont moins différenciées. Elles redeviennent des cellules primitives qui sont capables de coloniser d'autres cellules et organes.

- **Modèle de souris transgénique** : obliger la souris via un transgène à exprimer la PRL ou GH à un endroit spécifique (dans un tissu donné). Le promoteur du gène sera activé juste au niveau du tissu que l'on veut.

Cette approche permet de voir comment cela fonctionne chez la souris. Par exemple faire exprimer la PRL au niveau de la prostate induit une hyperplasie de la prostate et une accumulation de cellules souches donc à un cancer.

Cela permet d'approcher les fonctions de ces hormones mais on reste au niveau expérimental, chez l'animal. On a très peu de données chez l'homme.

III. Aspects thérapeutiques

A. Excès de signalisation

Pour les adénomes on va freiner la synthèse d'hormones hypophysaires :

- Médicale :
 - ✓ PRL analogue dopamine
 - ✓ GH : analogue somatostatine
- Chirurgical (ablation tumeur : l'adénome doit être bien circonscrit, délimité)
- Radiothérapie

B. Boucle autocrine

Il n'existe pas d'inhibiteur universel. Les analogues vus plus haut fonctionnent bien dans l'hypophyse mais pas dans les autres cellules car la régulation du gène n'est pas la même. Par exemple mettre de la dopamine sur une cellule mammaire ne l'arrêtera pas de faire de la PRL.

On n'a pas aujourd'hui d'outil pour inhiber cette GH ou PRL autocrine sans même savoir si ça vaut le coup de le faire d'un point de vue clinique.

C. Antagoniste et Anticorps monoclonaux

Une nouvelle approche a vu le jour depuis une quinzaine d'année : plutôt que d'essayer de cibler l'expression de la GH ou PRL : on va juste empêcher l'hormone d'être actif pour son récepteur, on va l'empêcher de faire son boulot.

→ Développement d'inhibiteurs des récepteurs

- ❖ **Antagoniste** : agit au niveau des sites de haute affinité comme les sites de liaisons. Les 2 sites de liaisons ne sont pas équivalents. L'un a une haute affinité qui va ancrer la PRL dans le récepteur et l'autre (de plus basse affinité) a pour objectif d'induire le changement de conformation.

Si le site 1 est tué, elle ne se liera jamais à son récepteur (même avec le site 2) si on mute le site 2 avec une grosse molécule qui perturbe un encombrement stérique et empêche l'activation de la suite en bloquant le changement de conformation. On remplace une glycine par une arginine. Ainsi le variant muté (site 1 intact et site 2 muté) rentrera en compétition avec l'hormone sauvage. S'il est mis en excès, il se liera de préférence aux récepteurs mais n'entraîne pas d'activation. On bloque l'accès de l'hormone à son récepteur.

Les patients ne répondant pas à la somatostatine qui permet de traiter l'excès de GH, on les traite avec le somavert qui est un antagoniste des récepteurs.

- ❖ **Anticorps** : monoclonal dirigé contre le récepteur, il est non compétitif. Il se lie au récepteur qu'il soit libre ou non par un mécanisme inconnu et inhibe la signalisation du récepteur à la prolactine.

Ex : Ac LFA 102

L'Ac est beaucoup plus gros donc sa demi vie est de plusieurs heures alors que le GH est de 15-20min -> avec les anticorps cela permet un traitement moins fréquent et avec des doses moins fortes.

Conclusions :

- Ligand des cytokines ont beaucoup de similarités structurelles et fonctionnelles d'un point de vue moléculaire mais qui ont des fonctions biologiques extrêmement diverses.
- GH et PRL ont 2 sites de liaisons avec des récepteurs homodimères. Ces derniers ont beaucoup de similarités structurelles, séquences et tridimensionnelles, et active beaucoup de voies de signalisation (voie JAK2/STAT5 qui est centrale).
- Récepteurs exprimés dans tous les tissus donc ont des fonctions très diverses.
- Pathologies génétiques avec les mutations GH, PRL e STAT 5
- Fonction autocrine et paracrine
- Pathologies gain et perte de fonction
- Antagoniste et Anticorps monoclonaux -> nouvelle approche pour inhiber les récepteurs.

FICHE RECAPITULATIVE

Récepteurs cytokines : 2 classes de récepteurs + un seul passage transmembranaire + conservation très importante de 3 motifs (doublet de cystéines + doublet tryptophane sérine appelé aussi motif WS + Boîte 1)

Domaine extracellulaire : deux feuillets Beta = signature structurale des récepteurs cytokines hématopoïétiques

Plusieurs isoformes sont possibles pour le gène de la prolactine (cause : épissage alternatif)

Chez l'homme, on trouve le gène PRLR qui code la prolactine.

La structure des cytokines pour les cellules hématopoïétiques est en tonneau de 4 hélices alpha anti parallèles.

modèle d'activation du GHR (et son hormone de croissance GH) : quand GHR est lié avec son ligand, il est dimérisé.

La transmission du signal intracellulaire s'effectue par 2 grands principes (liaison protéine-protéine ou phosphorylation par les kinases).

Voie JAK/STAT : JAK (tyrosines kinases intracellulaires, non récepteur, transduction des signaux par les cytokines, 4 protéines : JAK 1, 2, 3, et TYK2) et STAT (facteur de transcription, transduction du signal et activation de la transcription, 7 protéines).

JAK est lié au récepteur via Boite 1 (proline). C'est cette boite qui accroche la première kinase sur tous les récepteurs cytokines.

Les hormones GH et PRL sont fortement exprimées par l'hypophyse antérieure. Si adénome, on a une croissance de l'hypophyse et donc un excès de signalisation de ces hormones, ce qui a pour conséquence de provoquer une acromégalie pour la GH et une hyperprolactinémie pour la PRL.

A l'inverse dans le cas d'un défaut de GH, on observe le syndrome de Laron ou nanisme (du à des mutations de GHR). La GH agit sur beaucoup de tissus dont le foie qui produit ensuite le facteur de croissance IGF1 (exerce rétro contrôle négatif sur l'hypophyse et la sécrétion de GH).

GH et PRL sont aussi produites en plus petite quantité dans de nombreux tissus et vont agir par les mécanismes autocrine et paracrine.

Une expérience a montré que les souris sans PRLR ont un défaut de fertilité. Chez l'homme, les conséquences d'un manque de PRL ne sont pas encore très bien déterminées. La PRL est régulée par la dopamine et par l'apoptose des cellules lactotropes.