

Cibles et mécanismes d'action

La liaison d'un ligand à sa cible est caractérisée par son **affinité**, la **réversibilité** (durée de l'effet) et sa **sélectivité** → ils influent sur la **balance effet thérapeutique/ Effet indésirable**

La plupart des cibles sont des **protéines** (dont 50% de glycoprotéine) :

- 25% inhibiteurs d'Enzyme
- 25% ligands des récepteurs couplés aux protéines G
- 15% ligands de récepteur membranaires
- 15% ligands de canaux et pompes ionique et transporteur membranaire

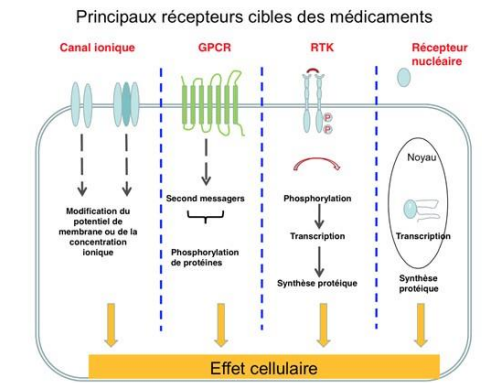
I-Récepteur :

Les récepteurs sont des **protéines** dont la fonction est de **lier un ligand spécifiques**, cette interaction induit une modification du fonctionnement cellulaire.

→ Principaux récepteur cible:

-**Les canaux ioniques** : modifient le potentiel de membrane ou de la concentration

-**Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)** : agissent par l'intermédiaire d'un second messenger (par phosphorylation de protéines)



-**Les récepteurs à activité Enzymatique** : récepteur tyrosine kinase

1- Récepteur couplés aux protéines G :

Récepteur à **7 domaines transmembranaires**. C'est la **plus grande classe** de cible de mdc (25%).

L'association de ligand **agoniste** induit un **changement de conformation** du RC entraînant l'interaction avec la protéine G. Alors qu'un mdc **antagoniste empêchera la liaison** du ligand naturel et il n'y aura **aucun changement** de conformation.

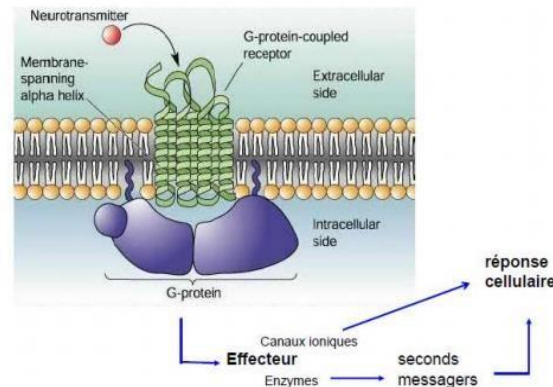
Liaison ligand-RCPG → Activation protéine G → Activation Enzyme ou canal Ionique → messenger intracellulaire → réponse de la cellule

⇒ Pour un RCPG on a **plusieurs ligands, effecteurs et médiateur**

Pour un même ligand la réponse pharmacologique va dépendre du sous-type de RC, de sa localisation, de la protéine G, et du type d'effecteur finale.

Ex :

L'activation de l'adénylate cyclase donnera l'AMPc comme 2nd messenger.



Quelques exemples de ligands :

Morphine : C'est un **puissant antalgique** (contre la douleur). Ce sont des **agonistes** des récepteurs opioïdes dans le SNC mimant les médiateurs opioïdes endogènes

Salbutamol : **Agoniste** des récepteurs beta-2-adrénergiques localisés au niveau des bronches (bronchodilatateur, Ventoline) et de l'utérus (menace d'accouchement prématuré), Donne l'effet relaxant de l'adrénaline et de la noradrénaline

Atropine : **Antagoniste** des récepteurs Muscariniques de l'Acétylcholine. Entraîne une dilatation de la pupille (= Mydriase).

2- Récepteur à activité Enzymatique :

Les récepteurs à enzymes sont constitués d'une **chaîne protéique transmembranaire**. La liaison va déclencher l'activité enzymatique en **modifiant la conformation des protéines intracellulaire**.

- **RC Tyrosine Kinase** : phosphoryle des résidus tyrosyl : RC **facteur de croissance EGF**. Deux types de mdc pour des thérapies ciblées : - Les petites molécules **ITK** (synthétiser par voie chimique) inhibent le domaine de phosphorylation : GEFITINIB -Les **AC monoclonaux**, bloquent le RC : CETUXIMAB pour RC TK de l'EGFR
- **RC à activité T phosphatase** : Déphosphorylent les résidus tyrosyl, cibles de certains facteurs de croissance.
- **RC à activité sérine/thréonine kinase** : pareil que tyrosine kinase

3- Récepteur canaux :

Structure de canaux ionique, avec site de fixation pour un ligand sur leur **partie extracellulaire** (possède plusieurs domaines, 5 en générales).

Les neurotransmetteurs comme l'**acétylcholine**, le **GABA**, le **glutamate** ou la **sérotonine** sont des ligands à RC canaux.

La liaison du ligand permet un **transfert d'ions**, à l'origine de la réponse cellules

- **RC à l'acétylcholine** (5 domaines) est perméable au Na^+ , il sera bloqué par les curares (=anesthésiste)
- **RC à la sérotonine** est perméable au sodium, bloqué par les sétrons (antiémétique).

Certains médicaments peuvent agir comme des **modulateurs des sites allostériques**. On n'a **pas de fixation** sur le site du médiateur mais **modulent l'ouverture du canal induit**.

- **RC GABA-A** perméable au chlore aura comme modulateur :
Benzodiazépine (anxiolytique), phénobarbital (anticonvulsif) et Zolpidem (Hypnotique)

4- Récepteur nucléaire : Le ligand doit-être lipophile

- **Glucocorticoïdes** : vont **modifier la transcription des gènes** intervenant dans la **cascade de l'inflammation** et diminue la Réaction inflammation (cortisone : maladie inflammatoire, allergie et auto-immune)

II- Canaux ionique

Les canaux ioniques sont des **protéines de perméabilité membranaire** qui permettent le **passage sélectif d'ions**, à travers la membrane cellulaire. - Ils jouent un rôle dans **l'excitabilité cellulaire**, déclenchent la propagation du PA

-Ils interviennent en physio, dans le **couplage excitation-contraction** ou **excitation sécrétion**.

Les **récepteur canaux**, les **canaux voltages-dépendants** (activé ou inhibé par ligand qui modifient le flux ionique), et les **canaux ionique** (sensible aux variations de concentration de messenger intracellulaire)

1- Canaux voltage-dépendants

Ils sont caractérisés par leur **sélectivité ionique**, leur **conductance** (qté de courant qui passe), leurs **domaines d'activation** (dépolarisation forte ou faible), et leurs **cinétiques d'inactivation** (lente, rapide, et transitoire)

- **Canaux calcique lent (type L) +++**: cible des anticalcique (cardio au niveau des myocytes des vaisseaux et du cœur). Ils vont **bloquer l'entrée du Ca^{2+} extracellulaire**. Limitant ainsi la contraction des fibres musculaires lisses des vaisseaux : *Nifédipine* (Antihypertenseur), *Diltiazem* (antiangoreux), *Bépridil* (anti arythmique)
- **Canaux sodiques** : **Grosse structure** formée de macromolécules où le courant sodique **entraîne la dépolarisation de la membrane neurale et la conduction de l'influx nerveux**. Ils sont bloqués par les anesthésiques locaux et antiépileptiques. En les bloquant, ils **empêchent l'entrée de sodium** dans les cellules et la conduction de l'influx.

2- Canaux ionique sensible aux messagers intracellulaires

Ils sont principalement **perméable aux ions potassique (K^+) +++**. Les **Canaux potassique ATP dépendant** : ouvert à l'état basale, mais se ferme en réponse à une augmentation de l'ATP, provoquant **une entrée de Ca^{++}** plus importante, donnant une **dépolarisation de la membrane**.

- Cible d'antagoniste : **Sulfonylurées Hypoglycémiant** (traitement diabète type 2)
- Agoniste : **Nicorandil** (seul exception), favorise la relaxation du muscle lisse des vaisseaux, effet anti angoreux au niveau du myocarde.

III-Enzyme

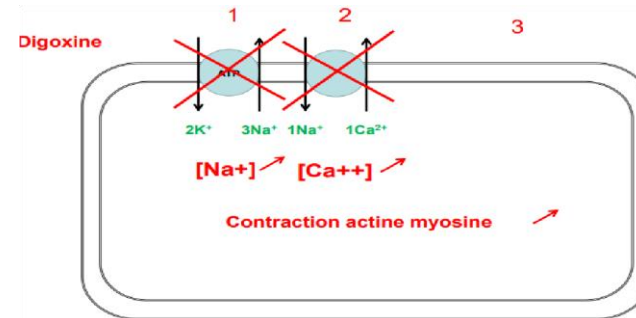
Le plus souvent les médicaments sont des **inhibiteurs**, avec une **interaction direct ou compétitive**, mais parfois c'est un **faux substrat** (rare) : l'enzyme produit un métabolite très proche mais **anormal et inactif**. On a un effet mais qui n'est pas le bon, donc production d'un **métabolite non fonctionnel**

- **Allopurinol** : Bloque la Xanthine oxydase pour la goutte
- **Anti vitamine K** : blocage du cycle oxydoréduction de la vit K
- **Enalapril** : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans la HTA
- **Statines** : inhibiteur de la HMGcoa réductase, agit dans la chaîne de production de cholestérol.

IV- Système de transport

Système de transport de petites molécules à travers les membranes cellulaires, peut faire appel à une **protéine de transport**. Ils **ne nécessitent pas d'énergie** pour fonctionner, contrairement aux pompes ioniques, qui eux mettent en jeu des mécanismes énergétiques.

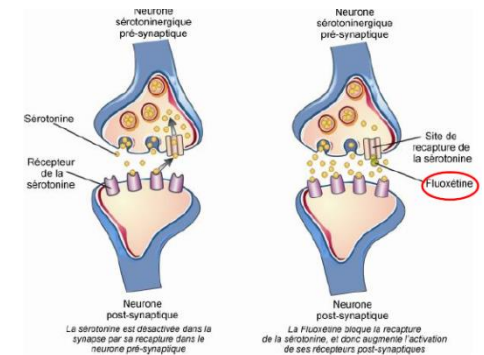
- **Diurétique** : sont des médicaments majeur, **inhibiteur de transporteurs ionique** au niveau du rein
- **Inhibiteur des pompes à proton (PP)** : utilisée comme antiulcéreux (ATP dépendant)
- **Pompes à sodium** : **ATP dépendant**, utilisé dans l'insuffisance cardiaque.



V-Système de recapture

Ils impliqués dans le **système Nerveux** pour réguler les processus de neurotransmission. Ces transporteurs en particuliers permettent la **recapture des neuromédiateurs en excès dans la fente synaptique**.

- **Les antidépresseurs**: Fluoxétine, (inhibe la recapture de la **sérotonine**), Impramine (inhibe recapture de **noradrénaline**), et Venlafaxine (inhibe la recapture de la **noradrénaline et sérotonine**)



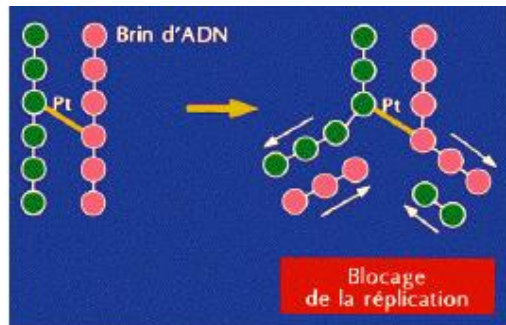
VI-Acides nucléiques

L'ADN et l'ARN sont la cible d'**anticancéreux cytotoxique** qui empêchent, en bloquant l'ADN, la **division des cellules**.

- Mécanisme d'action **des anticancéreux**:

Il en existe deux types :

-les **anti-métabolites** qui agissent en **bloquant la synthèse de l'ADN** au niveau **des bases purique et pyrimidiques**. Ex : *méthotrexate* et *5 FU* dans le cancer colorectal.



- Les **alkylants** et les **inhibiteurs de la topoisomérase I et II** : **empêche la réplication de l'ADN**

Les plus utilisés sont les **sels de platine (alkylants)** dans le **cancer du poumon** (créent des ponts entre les deux brins d'ADN).

Dans le traitement contre le cancer on a les anticancéreux classiques (agissent sur toutes les cellules) et les **thérapies ciblées** (mab/ceps et anticancéreux cytotoxiques non spécifique), ils peuvent être associés.

VII-Mécanisme immunologique : les AC monoclonaux

Les AC reconnaissent de manière spécifique un **antigène porté par la cellule** ou un **fragment antigénique d'une protéine soluble**. Le nom de cette famille de médicament se termine toujours par **-MAB** (=monoclonal antibody) ou **-CEPT** (=protéines de fusion).

1- Anticorps antagoniste

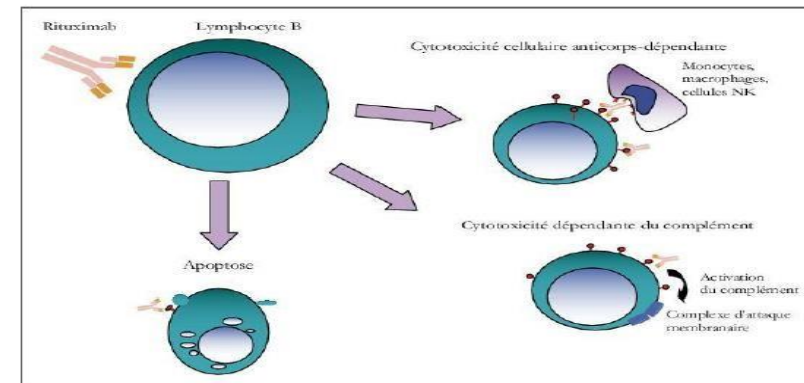
Il rejoint les RC qui **bloquent la signalisation**, comme le CETUXIMAB qui est un **antagoniste du RC de l'EGFR**.

2- Anticorps neutralisant

Ils sont dirigés contre un **antigène soluble** (toxine) ou **particulaire** (virus), ils sont utilisés depuis un certain temps : Ig Polyclonales antitétaniques, ou encore des IgE surexprimée dans certains asthme (Omalizumab). Ils peuvent être dirigés contre des **cytokines solubles** (molécules responsable de l'inflammation) : les anti-TNF α , infliximab, agit dans la polyarthrite rhumatoïde, dans la maladie de crohn et dans le Psoriasis.

3- Anticorps cytotoxique

Entraînent la **destruction de la cellule**, comme avec les **AC anti CD20** (rituximab), utilisé pour détruire les LB dans le lymphome. Il va **bloquer le LB** et **favoriser son apoptose** et ainsi la réponse immunitaire permettant sa destruction.



4- Protéines de fusion (-cept)

Exemple de l'ETANERCEPT, qui est une **protéine de fusion** qui va associer un **RC soluble du TNF α** et une **immunoglobuline**, empêchant la fixation de la cytokine sur son RC.

VIII-Médicament à mode d'action physico-chimique

Ils n'ont **pas de cibles moléculaires+++**, et vont **modifier l'environnement physico-chimique**.

- **Bicarbonate de sodium** : utilisé dans l'acidité gastrique
- Absorbant mucilage ou **laxatif** : jouent sur l'absorption, en augmentent l'apport d'eau pour fluidifier les selles.
- **Le mannitol** : modifie l'osmolarité des liquides biologiques
- **Résines** : fixent les sels biliaire et diminuent ainsi la synthèse de cholestérol (ex : statines)
- **Les chélateurs d'ions** : diminuent la qté d'un ion s'il est toxique.

IX-Interaction avec des structures ou des substances exogènes

-**60 cibles portées par des organismes pathogènes** comme les bactéries, les virus, les levures dans les infections des muqueuses à champignon ou des parasites. Ils fonctionnent globalement, comme tout ce qu'on a vu précédemment, mais leurs **RC sont sur le pathogènes** : Les ANTIBIO -**La vaccination** : le but n'est pas de soigner mais de **prévenir**.

FIN

Ce cours semble long et laborieux, mais il vaut la peine d'être appris. Les exemples sont à connaître dans leurs globalités, la prof aime bien piéger là-dessus, en donnant un mdc et un mode d'action qui n'est pas le sien, donc faite attention à bien lire les items ;) !!!

