

Fiche du cours 2 – UE3 : Les cibles des médicaments

Les médicaments

→ substance administrée pour corriger, modifier ou restaurer une fonction affectée de l'organisme.

→ molécule, parfois un élément (ions...) qui interagit avec une cible moléculaire, c'est-à-dire avec un récepteur biologique. Ces interactions supposent une reconnaissance mutuelle des deux partenaires.

→ La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible, ce qui conduit à une réponse de la cellule. Ceci est à l'origine des effets bénéfiques et indésirables d'un médicament.

Les protéines sont la cible de nombreux médocs – interaction avec des protéines régulatrices :	Répartition des médicaments en fonction de leurs cibles moléculaires
<ul style="list-style-type: none"> – Protéines de transport (ex : Prozac inhibe le transporteur de la sérotonine) – Protéines des canaux ioniques – Protéines récepteurs – Enzymes (ex:Aspirine inhibe Cox) 	<ul style="list-style-type: none"> • 25% RCPG • 25% Inhibiteurs d'enzymes • 15% Ligands de canaux/pompes ioniques • 15% Autres récepteurs membranaires • 10% Nucléaires

	Agoniste	Antagoniste
Définitions	Engendre par sa liaison à un récepteur spécifique une réponse biologique comparable à celle du médiateur naturel	Molécule qui en se fixant sur le récepteur ne déclenche pas de réponse biologique mais s'oppose à l'effet du médiateur endogène
Types	<ul style="list-style-type: none"> - Endogène : médiateurs, neuromédiateurs, hormones, hormones locales → réponse biologique en se fixant au récepteur - de Synthèse : même effet qualitatif que les médiateurs (entièrement ou partiellement) - Inverse : (antagonistes négatifs) → réponse opposée à celle d'un agoniste. 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutre : • <i>Compétitif</i> : se lie au même site que le médiateur (site orthostérique) • <i>non compétitif</i> : se lie sur un site différent (site allostérique)

I- Récepteurs cibles des médicaments

	Canaux ioniques	RCPG	Récepteurs à enzymes	Récepteurs nucléaires
Propriétés	- membranaire associé à un canal ionique - Action en ms	- Protéines monomériques 7 hélices transmb	activés par des médiateurs protéiques à rôle de facteurs de croissance → Activité enzymatique «kinase»: phosphorylation	Protéine dans le noyau ou cytosol qui migrent dans le noyau.
Cascade	Liaison → changement de conformation → ouverture canal → influx/efflux d'ions → réponse	Liaison médiateur-RCPG → activation d'une protéine G → activation d'un canal ionique ou d'une enzyme → messagers intracellulaires → réponse	Liaison médiateur-récepteur → phosphorylation de protéines intraC → activation de la transcription → synthèse d'ARN messagers → synthèse de protéines → croissance cellulaire	→ facteurs de transcription se lient au promoteur du gène → augmenter ou diminuer (+ rare) la synthèse d'ARN et donc la synthèse de protéines
Ligands de ces récepteurs	Agonistes/antagonistes → même site que le médiateur ou sur des sites distincts pour augmenter ou bloquer l'ouverture du canal ionique.	- médiateurs classiques(adrénaline , dopamine..), - médiateurs peptidiques ou lipidiques, - des protéases (thrombine, trypsine) - le calcium extraC	à activité tyrosineK: - Insuline - Ac@VEGFr (cancer du rein) - Acmono@EGFr (cancer colique) - Ac@HER2 (cancer du sein)	Les ligands doivent être lipophiles pour pouvoir traverser la membrane plasmique et la membrane nucléaire pour se lier aux récepteurs
On distingue	- <u>Canaux à perméabilité cationique</u> : Nicotinique à Ach, 5HT3 de la sérotonine - <u>Canaux à perméabilité anionique</u>	<u>La morphine</u> : agoniste des récepteurs opioïdes □ (SNC). → mime l'effet des médiateurs opioïdes endogènes - <u>Le salbutamol</u> (Ventoline ®) agoniste sélectif des bêta-2 adré (bronches, vaisseaux et utérus). → dilater en cas de crise d'asthme	- à activité tyrosine <u>kinase</u> - <u>couplés à des tyrosines kinases cytosoliques</u> - à activité <u>sérine/thréonine kinase</u> - <u>couplés à des sérine/thréonine kinases cytosoliques</u>	- Les récepteurs des hormones thyroïdiennes, de la vitD, de la vitA et rétinoïdes, des PPAR - Le récepteur des oestrogènes: Activé par l'oestradiol, l'oestriol et l'oestrone. → Oestradiol utilisé au cours de la ménopause

Les enzymes cibles de médicaments

Quelques enzymes recombinantes ou purifiées sont utilisées en tant que médicaments.

Les enzymes des organismes pathogènes peuvent être virale, bactérienne, fongique ou parasitaire.

Exemples d'action thérapeutique

- Hypocholestérolémiant : inhibition HMG CoA réductase
- Anti-inflammatoires : blocage COX
- Anti-coagulants : blocage métabolisme vit K
- Anti-hypertenseurs : inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
- Chimiothérapies : anti-mitotiques
- Anti-dépresseurs : inhibiteur de la recapture de la sérotonine

Contrôle artificiel de l'expression des gènes

Stratégies	Cibles	Mécanismes d'action
ARN antisens → Oligonucléotides → Ribozymes → siRNA → miRNA →	ARN messenger ARN viral	Blocage de la traduction Dégradation des ARNm Dégradation des ARNm Dégradation des ARNm Blocage de la traduction

Stratégie antisens :

Définition : courte séquence oligont permettant un ciblage spécifique

Principe : fixation de façon complémentaire à un brin d'ARNm → blocage de la traduction

Sites de fixation :

- en 5' (+++) : blocage de la traduction
- site de la Rnase H : blocage de la maturation des ARN
- région en splice : blocage du remodelage des protéines
- en 3' : blocage de l'initiation de la traduction via les ribosomes

LES DEFIS MAJEURS....

- Stabiliser les acides nucléiques dans les milieux biologiques (les protéger vis-à-vis de la dégradation des nucléases)
- Chercher la formulation pour faire pénétrer les acides nucléiques dans les cellules; dans les compartiments où se trouve la cible.
- Eviter les effets non-spécifiques liés à la nature et à la structure chimique des acides nucléiques

Exemple de la LMC : antisens cible les gènes BCR et ABL empêchant la formation d'une protéine de fusion (chr philadelphie) → blocage de la prolifération cellulaire via l'inhibition des TK intrinsèques (mais inefficace in vivo)

SiRNAs

Définition : double brin d'ARN

Principe : blocage de la traduction par destruction directe de l'ARNm via la fixation au complexe RISC qui conserve uniquement le brin antisens

Limites : durée de vie limitée (72h), recherches au stade pré-clinique

→ ShRNA : présent physiologiquement dans nos cellules, production stable et continue. Ont les mêmes effets que les SiRNAs.

MiRNAs

Définition : séquence courte présente physiologiquement dans la cellule faisant partie du système de régulation du transcriptome. Les microRNA existent chez les plantes et les animaux.

Principe : Synthèse intracellulaire → exportation → prise en charge par le complexe DICER → séparation des brins d'ARN → prise en charge par le complexe RISC

FIN

Comme dit précédemment dans le cours, le professeur a précisé qu'elle n'avait eu aucuns échos sur la possible rédaction de questions de sa part pour l'examen. Cependant, pendant le cours, elle a quand même insisté sur le fait de maîtriser les notions présentes dans la ronéo, donc pas d'impasses non plus !

Petites dédicaces

Tout d'abord à ma binôme, ma co-superviseuse ue8, ma future co-vp pole dance, mon squat d'appart, ma partenaire de soirée, ma sushi-loveuse, ma Mellou ♥

Au bungalow du sale toujours làà Clotilde LRS, Sandra big bro', Marie qui cache.., Celia l'adult..et encore toi Mellou (je t'épargne ton petit surnom ;) ♥

Au Tuto de l'ambiance, à son car au WEI, aux apéros du Ski, ses soirées, aux canapés du squat, à ses habitués du local, les mystères des placards....,

à Maman Seb, Papa Mich-Gab, Avi le concierge, aux SV de l'ambiance, Anne-K47, Ch.Aude, Bibi, Julien, à Dani'Flush le pire parrain :P, à Justine ainsi que tous les autres, vous êtes une famille les gars !! ♥

A Agath'amniotique et Sarah'nime les p1, encore la Tut'Family ♥

A ma marraine Flore, ses conseils et sa bonne humeur, ainsi qu'au tuto de l'an dernier, sans qui je ne serais jamais passée en p2 ♥

A Laura H. et sa trop bonne ambiance, mimimimimi !!!

A mon groupe de LSF, parce que c'est juste trop genial !!

Au HCB et à notre super VP Anouk !

A mes fillots, fillotes ainsi que les autres copains p1, Hawa, Alec, Meghan, Leati, MT, Allison, Ines, Clément, j'espère que vous lirez cette ronéo un jour !!!

A mes co-stagiaires de Larib' et notre 20/20 bg en chir,

à toute la promo en général, on ira plus loin que les rattrapages, croyez-moi !