

Cibles et Mécanismes d'Action du Mdc



I/ DEFINITIONS :

1) Généralités :

Pharmacodynamie = domaine de la **pharmacologie** qui s'intéresse à la nature de la **réponse** pharmacologique, les **cibles** des médicaments + mesure de l'intensité de la réponse pharmacologique.

Transduction = mécanismes se déroulant entre la **fixation** du médoc sur la cible (macromolécule) et la **réponse** cellulaire ⇒ **cascade** d'événements intracellulaires
 ⇒ effets pharmacologiques **favorables** (thérapeutique) ou **délétères** (effets indésirables/toxiques)

Ligand = molécule qui **se fixe** sur une cible (ici le médicament).

B) Caractéristiques de la liaison du médicament à sa cible :

Affinité = mesure l'**attractivité** du ligand pour sa cible, liée à la structure chimique et sa complémentarité avec la cible (**clé/serrure**) ⇒ conditionne en partie la dose à administrer (+ l'affinité est faible, + la dose à administrer sera forte)

*NB : Constante de dissociation K_d ⇒ estimer l'affinité (inversement proportionnelle), voir autres cours.
 Obtenue avec l'abscisse pour lequel on a 50% de ligand libre et 50% lié à la cible.*

Réversibilité : si le médicament A peut être **déplacé** de sa cible par un autre médicament B. Il existe également des liaisons irréversibles. Si réversible ⇒ **antidote** possible.

Spécificité = un ligand spécifique n'interagit qu'avec **un seul type** de récepteur donné.

Sélectivité = affinité **préférentielle** du médicament pour un **sous type** de récepteur donné.

C) Principales cibles du médicaments :

Cibles protéiques	ADN (et ARN)	Cellules ou Molécules	Autres cibles
* récepteurs * canaux ioniques * enzymes * systèmes de transport et de capture => les + importante quantitativement	*en amont de la synthèse protéique	(ex : AC monoclonaux) ⇒ inactiver	Médicaments agissant par : * processus physico-chimiques * perturba° de la mb plasmique * sur des cibles non physio (étrangères à l'organisme : virus, bactéries, champignons)

I) LES RECEPTEURS :

A) Généralités et classification :

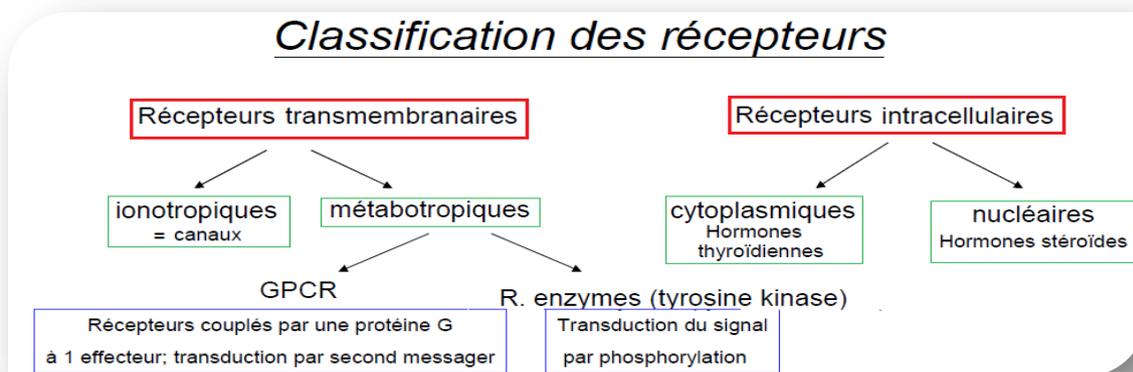
Récepteur = structure **protéique** toujours **macromoléculaire** dont la fonction est de fixer un ligand
⇒ conversion de cette interaction en effet (transduction) ⇒ transmission information

2 types de ligands :

- **naturel (endogène)** : sécrété par l'organisme
- **exogène** : apportés à l'organisme par l'extérieur (même si insuline par exemple), médicament

3 façons d'agir sur les récepteurs :

- * **Agoniste** = reproduire l'effet du ligand naturel
- * **Antagoniste** = empêcher l'effet du ligand naturel
- * **Modulateur allostérique** = moduler l'affinité du ligand endogène pour le récepteur en se fixant sur un site différent du site de fixation.



NB : Les récepteurs membranaires (prot G) = les plus représentés > R enzymes > R canaux > R nucléaires.

Quelque soit le sous type de récepteur on aura toujours des réponses pharmacologique par phosphorylation.

B) Récepteurs Métabotropiques :

1) Récepteurs enzymes :

Tous **monomériques, transmembranaires, face externe** = fixation ligand / face interne = activité Enzyme

Ils vont avoir une activité enzymatique qui peut être :

- **intrinsèque** : la molécule de Rc a elle même l'activité enzymatique
- **extrinsèque** : l'activité enzymatique est portée par une molécule accolée au Rc (pas par le Rc lui mm)

On en décrit 3 types :

- **Tyrosine kinase (le + fréquent) :**

- récepteurs à insuline, facteurs de croissances (oncogène => VEGF,EGF ,HER) cytokines.
- Application thérapeutique : médicament anti-cancéreux : inhibiteur des facteurs de croissance oncogènes

-fixation du médicament = extra cellulaire

-domaine transmembranaire

-face intra cellulaire = activité enzymatique tyrosine kinase portée par la molécule de Rc elle-même

Etapes de la transduction :

Fixation \Rightarrow dimérisation du récepteur \Rightarrow activation de l'activité tyrosine kinase \Rightarrow autophosphorylation \Rightarrow processus de transduction en cascade \Rightarrow réponse cellulaire = modification transcription des gènes.

○ Tyrosine Phosphatase (+ rares)

○ Guanyl-Cyclase (encore + rares) :

pour le facteur atrial natriurétique (FAN), sécrété par les oreillettes.

Fixation FAN \Rightarrow dimérisation \Rightarrow activation activité enzymatique (face interne) \Rightarrow transforme le GTP en GMPc \Rightarrow active kinases spécifiques \Rightarrow vasodilatation, \searrow tension artérielle et élimination du sodium dans les urines.

Application thérapeutique : médicament agoniste du FAN

2) Récepteurs couplés à une protéine G :

Une seule sous unité membranaire qui traverse toujours **7 fois** la membrane \Rightarrow appellation 7TMR.

N-term en extracellulaire et **C-term** dans le cytoplasme \approx puit au travers de la mb cellulaire.

Fixation du ligand \Rightarrow changement de conformation du récepteur \Rightarrow liaison à la protéine G, qui lie le GTP \Rightarrow activation de l'effecteur membranaire (enzyme ou canal ionique) \Rightarrow 2nd messenger \Rightarrow réponse cellulaire.

6 types de protéines G, différenciées par la **nature de l'effecteur** sur laquelle elles agissent :

Nom	Signification	Effecteur	2nd messenger
Gt	t = transducine	Phosphodiesterase (uniquement au niveau de la rétine)	GMPc
Gs	s = stimulation	Adényl-cyclase	AMPc
Gi	i = inhibition		
Gp	p = phospholipase	Phospholipase C (activation)	IP3 et DAG
Gk	K = K+	Canal K+ (ouverture)	
Gj		Cyclo-oxygénase, stimulée par les anti-inflammatoires	

○ Ex 1 : la Gs :

Activation de l'adényl cyclase par la Gs \Rightarrow AMPc \Rightarrow PKA \Rightarrow phosphorylations \Rightarrow réponse cellulaire comme :

- Triglycéride Lipase (activation lipolyse dans le tissu adipeux)
- Canaux ioniques de l'épithélium bronchique (déficients dans mucoviscidose \Rightarrow pas de phosphorylation \Rightarrow pas d'ouverture des canaux)
- Enzymes de la régulation de la glycémie

○ Ex2 : les Rc couplés aux protéines Gj :

Rc couplés aux protéines Gj \Rightarrow stimulation des cyclo oxygénases \Rightarrow prostaglandines, tromboxanes (inflammation) et lipo oxygénase .

○ Médicaments agissants sur les Rc couplés aux protéines Gj :

- anti inflammatoires et aspirine : inhibent les cyclo oxygénases
- anti asthmatiques : bloquent les lipooxygénases.

C) Récepteurs Ionotropiques :

Toujours **polymériques**. Structure de canal ionique avec un site de fixation pour un/plsrs ligands sur partie extracellulaire. Activés par diverses molécules (neurotransmetteurs...).

Fixation du ligand \Rightarrow transfert d'ions :

- entrée d'ions positifs \Rightarrow dépolarisation (intérieur de la \ominus chargé négativement) \Rightarrow excitation de la cellule
- entrée d'ions négatifs \Rightarrow hyperpolarisation \Rightarrow inhibition de la cellule

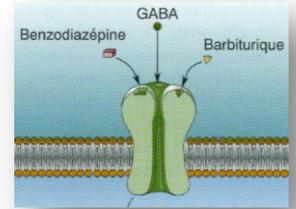
➤ **Récepteurs à Acétylcholine :**

- récepteur **EXCITATEUR** de type nicotinique N (car identifié grâce à la nicotine)
- 5 sous unités qui s'assemblent pour former canal ionique.
- Fixation ACh ⇒ ouverture ⇒ entrée de Na⁺ ⇒ dépolarisation cellulaire (tous les Rc à Na⁺ sont excitateurs).

Ex de Mdcs = Curares (paralyser muscles striés), antagonistes de l'ACh ⇒ favoriser les opérations chir

➤ **Récepteurs à GABA (acide gamma aminobutyrique) :**

- médiateur **INHIBITEUR** (aussi 5 sous unités)
- Fixation GABA ⇒ ouverture ⇒ entrée de Cl⁻ ⇒ hyperpolarisation (cellule inexcitable)



exemples : **Benzodiazépines** (anti épileptiques, myorelaxants, anxiolitique, hypnotique)

Barbituriques (anti-épileptiques, anesthésiologie) ⇒ action allostérique

⇒ agonistes (se fixent sur le R ⇒ entrée d'ions Cl⁻) ⇒ inhibition neurones

➤ **Récepteurs du Glutamate :**

- **EXCITATEURS**
- Ouverture ⇒ entrée de Na⁺ et Ca²⁺ ; sortie des K⁺ ⇒ entrée positive l'emporte ⇒ dépolarisation

Ex : Mdc antagoniste pour la SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique = maladie de Charcot) = excès de glutamate dans la moelle ⇒ excitation permanente des motoneurons ⇒ ils meurent ⇒ atrophie musculaire (diaphragme) ⇒ décès par détresse respiratoire.

Autre application = épilepsie (hyperactivité de glutamate dans le cerveau).

➤ **Récepteurs à Sérotonine de sous type 5-HT 3 :**

- dans la zone de vomissement (Bulbe rachidien)
- Fixation Sérotonine ⇒ entrée Na⁺ ⇒ dépolarisation ⇒ réflexe de vomissement

Mdcs : antagonistes des récepteurs 5HT-3 = **Sétrons** = anti vomitifs/antiémétiques très puissants utilisés chez les patients cancéreux dont la chimio entraîne nausées et vomissements.

Différentes durées d'action des Rc :

- ⌚ Rc ionotropiques : transduction très rapide (micro secondes).
- ⌚ Rc métabotrope (activité enzymatique couplés prot G) : transduction longue (parfois plusieurs heures)

III/ CIBLES PROTEIQUES CANAUX IONIQUES :

A) Récepteurs Canaux Ionotropiques : (voir au dessus ☺)

B) Canaux Voltage-Dépendants :

Canaux Sodiques Voltage Dépendants	Canaux Calciques Voltage Dépendants :
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mb de tte € excitable (neurone, muscle, myocarde) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vaisseaux (myocytes vasculaires) + myocarde ▪ De type L (car longs à s'ouvrir et se fermer)
Dépolarisation ⇒ ouverture ⇒ entrée de sodium	Dépolarisation ⇒ ouverture ⇒ entrée de Ca ²⁺ ⇒ vasoconstriction ou contraction cardiaque
<p><u>Mdcs</u> : bloquer le canal ⇒ fermeture ⇒ inhibition de la transmission du message</p> <p>Antiépileptiques bloquent les potentiels d'actions, Anesthésiques locaux bloquent transmission douleur</p>	<p><u>Mdcs</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticalciques ⇒ vasodilatateurs et diminuent force contraction cardiaque. ⇒ anti hypertenseurs ○ Anti-angoreux (angine de poitrine), anti-arythmiques (troubles du rythme cardiaque car ils diminuent la vitesse de conduction)

C) Canaux activés par des Messagers Intracellulaires :

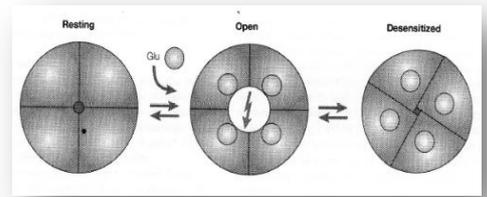
1) Canaux Potassiques ATP dépendant : (le seul qui a une application thérapeutique) :

- ATP et ADP \Rightarrow fermeture
- GTP et GDP \Rightarrow ouverture \Rightarrow sortie de K^+ \Rightarrow hyperpolarisation \Rightarrow inhibition de la cellule

Médicaments : Antidiabétiques oraux (stimulent sécrétion d'insuline)
= antagonistes

Antiangoreux (agoniste des canaux K^+ \Rightarrow ouverture \Rightarrow vasodilatation)

Diazoxyde (agoniste, vasodilatateur très toxique peu utilisé)



NB : Tous ces canaux ioniques peuvent se désensibiliser très rapidement. En quelques millisecondes après son ouverture, le canal passe son sa conformation désensibilisé \Rightarrow se ferme même si tjrs stimulé.

\Rightarrow évite simulation permanente des cellules. Puis il repasse à l'état de repos

IV/ CIBLES SYSTEME DE TRANSPORT ET RECAPTURE :

A) Systèmes de transport :

2 mécanismes différents :

- **transporteurs** qui ne nécessitent **pas d'énergie** pour leur fonctionnement
- **pompes** qui mettent en jeu des **mécanismes énergétiques**, et sont pour la plupart des enzymes.

1) Inhibiteurs des transporteurs Ioniques : Les Diurétiques :

Bloquent les transporteurs sodiques du **tubule rénal**

\Rightarrow sodium reste dans l'urine car ne peut être réabsorbé

\Rightarrow stimulent élimination urinaire de l'eau et du sodium (traitement de l'HTA et insuffisance cardiaque).

\searrow volumie et pression artérielle \Rightarrow anti hypertenseurs et contre les œdèmes.



2) Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) :

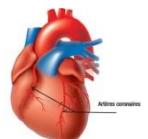
- Pompe présente dans les **parois gastriques**. Permet la sécrétion de H^+ dans la lumière gastrique, responsable de l'acidité extrême de l'estomac.
- Consomme de l'ATP.
- Inhibiteurs = rôle **anti ulcéreux** (empêchent sécrétion de protons) \Rightarrow augmentent pH gastrique



3) Inhibiteurs de la Pompe Sodium :

Sur toutes les cellules (++) cœur) \Rightarrow sortie Na^+ et entrée K^+ . ATPase.

- Digoxine (issue de la digitale, traitement de l'insuffisance cardiaque et anti arythmique)
 \Rightarrow bloque pompe à sodium \Rightarrow accumulation Na^+ \Rightarrow inversion gradient ionique
 \Rightarrow bloque l'échangeur calcium/sodium \Rightarrow augmente concentration de Ca^{2+}
 \Rightarrow augmente force contractions



B) Systèmes de recapture / capture :

Particulièrement impliqués dans le SNC ⇒ réguler processus de neurotransmission.

Permettent la **recapture des monoamines** en excès dans la fente synaptique (noradrénaline, dopamine, sérotonine et toute une variété d'acides aminés).

Cette recapture physiologique permet d'éviter le gaspillage des neuromédiateurs.

Antidépresseurs : Patients déprimés = **déplétion** en neuromédiateurs

Bloquent recapture ⇒ augmenter la concentration de neuromédiateurs dans la fente (sérotonine, noradrénaline, dopamine)

Certain antidépresseurs ont une action sélective sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; d'autre on une action mixte

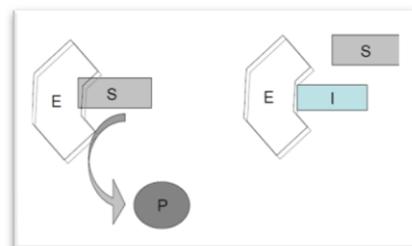
V/ CIBLES PROTEIQUES ENZYMATIQUES :

Dans le **cytoplasme**.

La majorité des médicaments agissant sur les enzymes sont **inhibiteurs**.

Inhibition compétitive ou non, réversible ou non.

⇒ empêcher la fixation du substrat et bloquer l'activité enzymatique



Plus rarement, l'activité inhibitrice peut résulter de faux substrat (exemple de l'alphaméthyl DOPA).

L'enzyme est alors activée mais produit un métabolite inactif.

<u>Enzyme cible (inhibée)</u>	<u>Pathologie associée</u>
Anhydrase Carbonique	Glaucome, mal des montagnes
Xanthine Oxydase	Goutte
Cycle d'oxydoréduction de la vit K	Anticoagulants
Cyclo-Oxygénase	Anti-inflammatoires
Dopa-Décarboxylase Périphérique	Maladie de Parkinson
COMT (Cathéchol O Méthyl Transférase)	
MAO-B	
ADN Polymérase	Anticancéreux
DHFR	
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque
Mono-Amine Oxydase (A et B) - MAO	Antidépresseur
Acétylcholinestérase	
Phosphodiéstérase	
HMG-CoA Réductase	Hypercholestérolémie

VI/ ADN et ARN POUR CIBLE :

A) Récepteur Nucléaire :

Protéines **monomériques** divisées en **3 zones** :

Rc nucléaire = présent dans le noyau ou le cytoplasme

présent dans cytoplasme à l'état basal.

- ⇒ Le médicament traverse la mb plasmique, se fixe au Rc.
- ⇒ Ce complexe migre dans le noyau et fixe l'ADN sur des séquences spécifiques d'acides nucléiques (séquences HRE = hormone response element).
- ⇒ modification de la transcription génique ⇒ modification de la traduction ⇒ modification synthèse protéines

RMQ : Pour chaque hormone stéroïde, on a une séquence HRE spécifique.

Les médicaments capables de fixer ces récepteurs ont une structure **stéroïde** (vit A, vit D, hormones thyroïdiennes, sexuelles, glucocorticoïdes).

Exemple de gènes modifiés par l'intervention de récepteurs nucléaires :

Les **glucocorticoïdes** (cortisone, anti-inflammatoire) ont une action à **3 niveaux** :

- répression des gènes des cytokines pro-inflammatoires
- répression des gènes de la Phospholipase A2 (second messenger = acide arachidonique pro-inflammatoire)
- répression des gènes des Cyclo-oxygénases, qui donnent naissance aux prostaglandines (pro-inflammatoire)

B) Autres mécanismes : fixation directe sur les acides nucléiques :

➤ Les Anti-cancéreux :

- **Agents intercalants** = s'intercalent **entre les bases** puriques lors de l'élongation de la chaîne d'ADN
⇒ bloquent l'élongation ⇒ pas de division cellulaire ⇒ pas de tumeur.
- **Agents alkylants** = forment des **ponts/liaisons irréversibles** entre les deux brins d'ADN
⇒ bloque la division cellulaire et donc la croissance tumorale.

💡 Problème des chimiothérapies anticancéreuses (agents alkylants et intercalants) :

= très toxiques car agissent aussi sur les cellules saines (les + sensibles = muqueuse digestive et moelle osseuse)

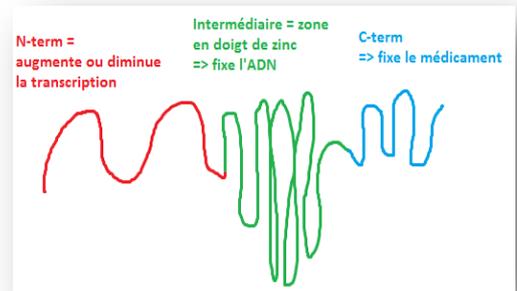
➤ Stratégie anti-sens :

Les oligonucléotides anti-sens sont complémentaires d'une séquence d'**ARN messenger** sur laquelle ils vont venir se fixer pour bloquer la traduction de l'ARN en protéines.

- **Application thérapeutique** = indication thérapeutique unique = CMV
Patients immunodéprimés ⇒ virus qui normalement n'est pas pathogène, le cytomégalovirus (CMV), provoque des rétinites qui entraînent la cécité.
⇒ Mdc oligonucléotide anti-sens va bloquer la réplication du virus et donc empêche la rétinite.

➤ ARN interférences :

- Technique très prometteuse mais **pas encore** de mdcs
- Semblent pouvoir s'appliquer pour traiter le cancer, le sida et les maladies neuro dégénératives.
- un peu comme les oligonucléotide anti sens ⇒ **bloque la traduction de l'ARN messenger** en protéines



VII/ AUTRES CIBLES ET MECANISMES D'ACTION :

A) Mécanismes immunologiques = Anticorps Monoclonaux (suffixe MAB): (en essor considérable) :

- agissent sur des molécules ou sur des cellules.
- anticorps monoclonaux et protéines de fusion = **biothérapies**
- nom des **anticorps** se termine par **MAB**
 - ⇒ agissent en reconnaissant un antigène spécifique (qui est soit sur la mb d'une cellule, soit à l'intérieur)
- nom des **protéines de fusion** se termine par **CEPT**
 - ⇒ vont être des leurres pour les protéines cibles, c'est-à-dire qu'elles vont attirer les protéines cellulaires pour qu'elles se fixent sur le médicament plutôt que sur leur Rc physiologique.

➤ Anticorps antagonistes :

- Anticorps qui vont reconnaître un **antigène à la surface** d'une cellule.
 - Ex = un MAB reconnaissant une intégrines des lymphocytes, utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque (maladie auto immune qui détruit les gaines de myélines).
 - ⇒ se fixer sur les intégrines et empêcher les lymphocytes de quitter la circulation

Ces lymphocytes sont ceux qui sont à l'origine de la réponse immunitaire qui détruit les gaines de myéline. Donc si on les empêche de sortir de la circulation, on empêche la production d'anticorps anti myéline.

➤ Anticorps Neutralisants :

- Reconnaître un **antigène** qui est **dans la cellule**
- Principaux exemples = anticorps dirigés contre les facteurs de croissance des tumeurs :
 - Les mdc anti TNF
 - Les mdc anti VEGF

⇒ action anti cancéreuse ⇒ bloquent la croissance de vaisseaux qui alimentent la tumeur

🌸 *Traitement de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) = pathologie oculaire où on a une prolifération de vaisseaux dans la rétine qui conduit à la cécité.*

➤ Protéines de Fusion :

- Protéines leurres qui reproduisent le récepteur du TNF = utilisées comme anti cancéreux.
- Action semblable à celle des anticorps anti TNF.
- TNF va se fixer sur le mdc au lieu d'aller se fixer sur son Rc cellulaire et stimuler la croissance tumorale.

➤ Exemple d'Anticorps cytotoxiques :

- Fixation de l'AC sur CD 20 (protéine de surface des LB) ⇒ apoptose des LB
- Mdc utilisé pour les pathologies auto immunes où on a une prolifération anarchique des lymphocytes B ou en cancérologie.

B) Mécanismes à mode d'action physico-chimiques :

- **Bicarbonate de sodium** = neutralise l'hyperacidité
 - ⇒ pansement gastrique pour les ulcères et reflux gastriques œsophagiens = anti acides
- **absorbants, mucilages, laxatifs osmotiques** ⇒ problèmes intestinaux (diarrhée, constipation)
- **mannitol** ⇒ troubles de l'osmolarité plasmatique et urinaire, utilisé en réanimation seulement
- **surfactant pulmonaire** = liquide endogène sécrété à la naissance par le nouveau-né pour respirer (permet le déploiement des alvéoles). Absent chez les prématurés ⇒ il faut leur en administrer.
- **résines (cholestyramine)** = piège le cholestérol alimentaire en tapissant le TD
 - ⇒ TTT des troubles du métabolisme lipidique et diminution du cholestérol sanguin
- **chélateurs d'ions** ⇒ réduire les accumulations de métaux dans l'organisme (éliminés ds les urines) souvent des pathologies à déficit enzymatique. Ils pièges les métaux en excès dans le sang.