

Cibles et mécanismes d'action des médicaments

I) LES PRINCIPALES CIBLES

Une cible est définie par l'existence d'un **ligand** (endogène = naturel ou exogène = médicament)

La liaison du ligand à sa cible est caractérisée par son **AFFINITE**, sa **REVERSIBILITE** et sa **SELECTIVITE**

Il existe **350 CIBLES** (environ 300)

290 codées par le génome

60 appartenant à des pathogènes

La plupart des cibles sont **des protéines** dont **50 % de glycoprotéines** de la membrane plasmique

LA REPARTITION DES CIBLES ++

- **25 %** de ligands couplés aux RCPG
- **25 %** d'enzymes
- **15 %** d'autres récepteurs membranaires
- **15 %** de ligands canaux, pompes et transporteurs IONIQUES
- **10 %** de récepteurs nucléaires

A) LES RECEPTEURS

Récepteur = Protéine dont la fonction est de lier un ligand spécifique

Les médicaments peuvent agir sur eux de 3 manières :

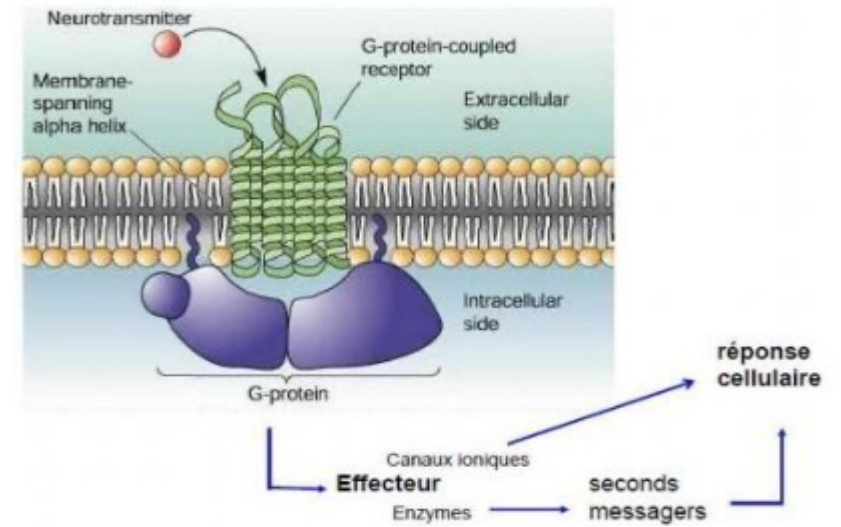
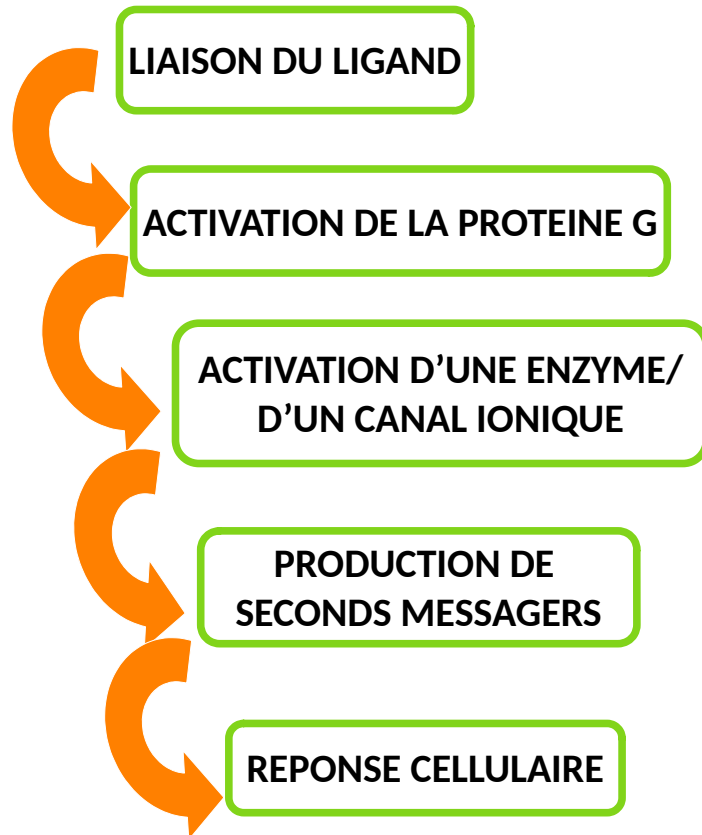
- **AGONISTE** (même effet que le ligand endogène)
- **ANTAGONISTE** (effet inverse)
- **MODULATEUR DES SITES ALLOSTERIQUES**

La plupart des récepteurs sont membranaires (sauf les récepteurs nucléaires)

1) Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires

FONCTIONNEMENT :



EXEMPLES DE LIGANDS :

- Morphine** (agoniste des rc opioïdes μ)
- Salbutamol** (agoniste des rc $\beta 2$ adrénergiques au niveau des Bronches \rightarrow bronchodilatateur)
- Atropine** (antagoniste des rc muscariniques à l'acetylcholine \rightarrow dilatation de la pupille)

EXEMPLES DE PROTÉINES G ET DE SECONDS MESSAGERS

Adénylate cyclase \rightarrow AMPc
Phospholipase C \rightarrow DAG (diacylglycerol)

Pour un même RCPG il y aura plusieurs ligands, plusieurs effecteurs et plusieurs médiateurs ce qui explique que ce soit la plus **grande classe de cible** des médicaments (25%).

2) LES RECEPTEURS A ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

Ils sont constitués d'une chaîne protéique transmembranaire

FONCTIONNEMENT :

La liaison du ligand déclenche une cascade de phosphorylation /déphosphorylation par des enzymes qui va entraîner l'effet pharmacologique

Il en existe plusieurs sortes

a) Les récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK) :

Ils fonctionnent par la phosphorylation d'un résidu Tyrosyl

EXEMPLES DE LIGANDS DES RTK

→ **Insuline**, facteurs de croissance (VEGF...), hormones de croissance, erythropoïétine (EPO)

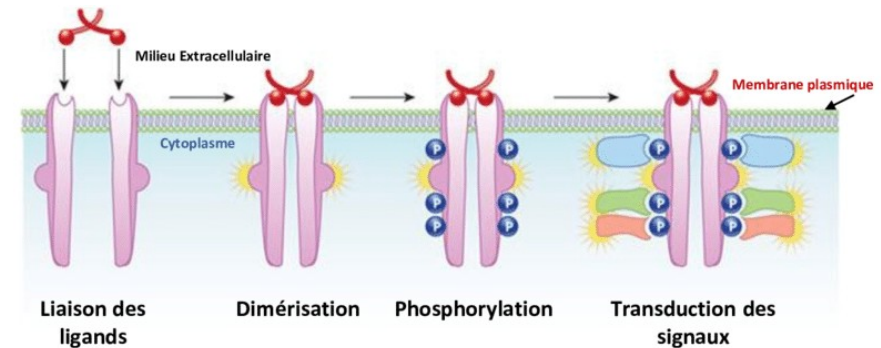
Ils sont la cible de nouveaux médicaments de cancérologie : Les thérapies ciblées avec 2 types de médicaments :

- Des petites molécules qui inhibent en **intracellulaire** synthétisées par voie chimique : les ITK (ex : GEFITINIB)
- Des anticorps monoclonaux qui bloquent en **extracellulaire** (suffixe -mab = monoclonal antibody)

EXEMPLES Dans le cas du cancer du colon

ITK : **Erlotinib**

ANTICORPS MONOCLONAUX : **Cetuximab**



b) les récepteurs à activité tyrosine phosphatase

Ils fonctionnent par dephosphorylation du résidu tyrosyl
→ Ce sont la cible de certains facteurs de croissance

c) les récepteurs à activité sérine / thréonine kinase

Phosphorylation d'autres résidus

3) LES RÉCEPTEURS CANAUX

Ils ont une structure de canal ionique avec un ou plusieurs sites de fixation pour des ligands en **extracellulaire**

FONCTIONNEMENT :

la fixation du ligand entraîne un transfert d'ions à l'origine d'une réponse cellulaire **excitatrice (ions +)** ou **inhibitrice (ions -)**

EXEMPLES DE LIGANDS DES CANAUX IONIQUES

LIGANDS NATURELS : surtout des **Neurotransmetteurs** (Acetylcholine, GABA, Glutamate, Sérotonine)

MÉDICAMENTS ANTAGONISTES :

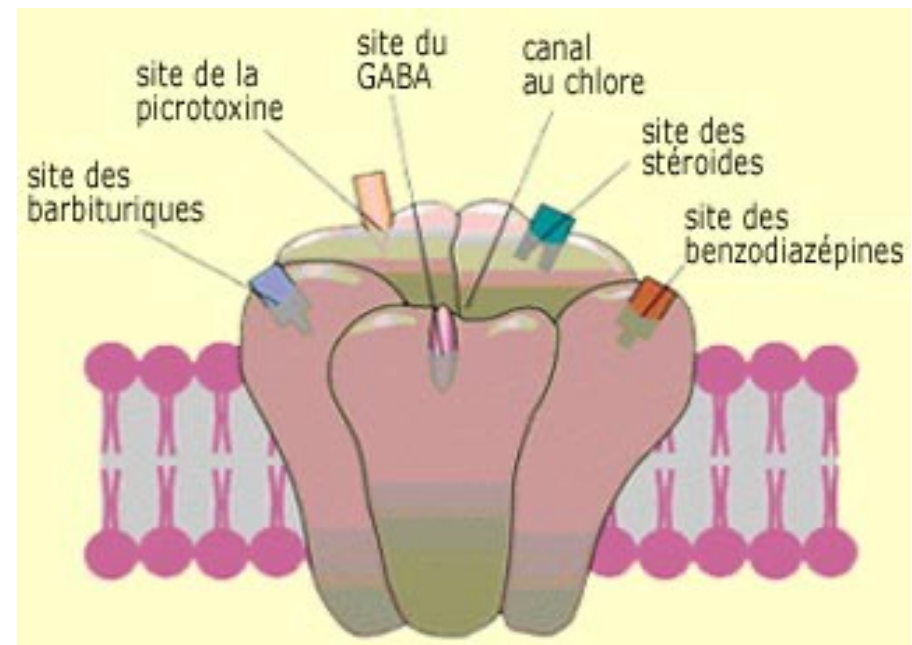
→ **Curares** : antagonistes des rc nicotiques à l'acétylcholine (pour les anesthésies)
→ **Sétrons** : antagonistes des rc canaux à la Sérotonine (effet anti émétique)

Les modulateurs des sites allostériques

Ils ne se fixent pas sur le site du médiateur mais modulent l'ouverture du canal induite par le ligand

EX de modulateurs du récepteur GABA-A (principal neuromédiateur inhibiteur du SNC)

→ Benzodiazépines (anxiolitique)
→ phénobarbital (antiépileptique)
→ Zolpidem (hypnotique)

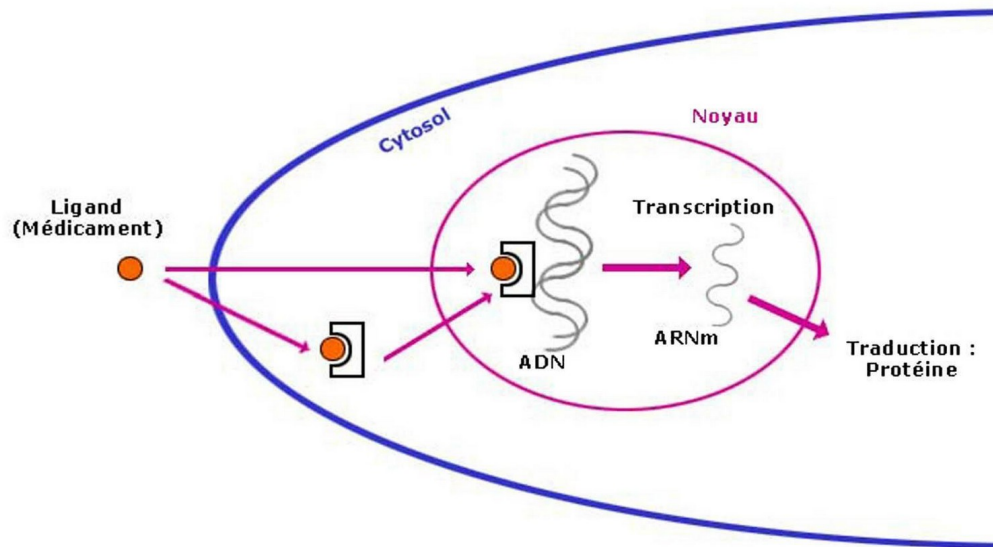


Le récepteur GABA

4) LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Ce sont des protéines localisées **dans le noyau ou dans le cytoplasme** (qui une fois que le ligand se lie vont migrer dans le noyau) .

Le ligand doit être **LIPOPHILE++** pour pouvoir traverser la membrane et les atteindre .



FONCTIONNEMENT :

Liaison du ligand sur le rc → migration vers le noyau (*si le rc était dans le cytoplasme*) → liaison du complexe rc-ligand sur l'ADN → Activation ou répression du gène → Transcription, traduction etc.
(coucou la Biomol ;)

EXEMPLES de ligands

Glucocorticoïdes (cortisone ++) : anti inflammatoire, Vitamines A,E, Hormones stéroïdes, hormones thyroïdiennes ...

B) LES CANAUX IONIQUES

(*Ils sont différents des récepteurs canaux*)

Ce sont des protéines assurant le passage sélectif d'ions au travers de la membrane
il en existe 3 familles :

1) Les récepteurs canaux

(déjà traités dans la partie sur les rc)

2) Les canaux voltage dépendants

Ils sont caractérisés par :

- leur **sélectivité** (pour un ion précis)
- leur **conductance** (la quantité de courant qui passe)
- leur **domaine d'activation** (le niveau de dépolarisation)
- leur **cinétique d'inactivation** (lente, rapide, transitoire)

Exemples :

Les canaux calciques lents (situés dans le myocarde

Ils sont la cible des anticalciques qui bloquent l'entrée du calcium ce qui cause la **diminution du Ca^{++} intracellulaire** et donc in fine **diminue la contraction** des vaisseaux et des cardiomyocytes.

Les canaux sodiques

→ Ils sont la cible des anesthésiques locaux et de certains antiépileptiques

3) Les canaux sensibles aux messagers intracellulaires

Ils sont principalement perméables aux ions K^+

Exemple des canaux potassiques ATP dépendants

Ils sont inhibés par l'ATP

FONCTIONNEMENT :

Ils sont ouverts à l'état normal mais si la concentration d'ATP intracellulaire augmente, ils se ferment

→ La concentration en K^+ augmente → petite dépolarisation de la membrane cellulaire → atteinte d'un potentiel seuil → ouverture des canaux calciques voltage dépendants → création d'un potentiel d'action

EXEMPLES de ligands des KATP :

→ Les sulfamides hypoglycémiants $^{++}$ (antagonistes) dans

le traitement du diabète de type II

→ le Nicorandril $^{++}$ (le **seul agoniste $^{++}$**) pour la relaxation du muscle lisse vasculaire

C) LES ENZYMES

Le médicament agit directement sur une enzyme

La plupart des médicaments qui agissent sur elles sont des inhibiteurs

ATTENTION !! : Pour un récepteur on dira agoniste/antagoniste mais pour une enzyme on dira inducteur/inhibiteur !!

EXEMPLES d'inhibiteurs d'enzymes :

→ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (Enalapril, Captopril) dans le traitement de l'**Hypertension Artérielle**

→ Les statines (inhibiteurs de l'HMGCoA réductase) dans le traitement de l'**hypercholestérolémie**

D) LES SYSTÈMES DE TRANSPORT ET DE RECAPTURE

1) les systèmes de transport

Il en existe 2 types :



Les médicaments bloquent leur fonctionnement

L'effet pharmacologique va dépendre du type de pompe et de la localisation

EXEMPLES DE SYSTÈMES :

- La pompe à protons (ATP dépendant) au niveau de l'estomac

→ cible des **Inhibiteurs de la Pompe à Protons** (IPP) qui sont des antiacides et anti ulcéreux

- Récepteurs au niveau des tubules rénaux

(transporteurs = sans ATP)

→ cible des **diurétiques** (ex les Thiazidiques)

La pompe à sodium (Na^+ / K^+ ATPase= ATP dépendant) dans le myocarde

→ Cible des **digitaliques** (inhibiteurs)→ ils augmentent la contractilité cardiaque

2) Les systèmes de recapture

Ils régulent la neurotransmission au niveau des synapses du système nerveux

Beaucoup d'antidépresseurs agissent sur ceux-ci

EXEMPLES d'antidépresseurs :

→ Fluoxétine (=Prozac) qui inhibe la recapture de la Sérotonine

→ Imipramine : inhibe la recapture de la Noradrénaline

→ Venlafaxine : inhibe la recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine

E) LES ACIDES NUCLÉIQUES

!! Ils sont différents des récepteurs nucléaires !!

Il s'agit directement de l'ADN et l'ARN

Ce sont les cibles des médicaments anti cancéreux, d'oligonucléotides anti-sens et d'ARNs interférents .

Il existe 2 familles d'anti cancéreux agissant sur l'ADN

- Les **anti métabolites** qui bloquent la **synthèse** de l'ADN
- Les **alkylants** qui bloquent la **réplication** de l'ADN
(*mémo : il n'y a jamais 2 fois le Y*)

II) LES AUTRES MÉCANISMES

D'ACTION

A) LES MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES

Ce sont les **anticorps monoclonaux** et les **protéines de fusion**

1) les anticorps antagonistes des récepteurs

Ils bloquent les récepteurs comme le **Cetuximab** (*déjà abordé*) pour l'EGFr.

(*le suffixe est -mab pour monoclonal antibody*)

2) Les anticorps neutralisants

Ils sont dirigés contres des antigènes solubles (toxines ou particulaires (virus)

Exemple :

→ **L'anti TNF α = Infliximab** (Rémicade) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

3) Les anticorps cytotoxiques

Ils détruisent les cellules

Exemple :

→ **Le Rhituximab** : dirigé contre le **CD20** des lymphocytes B dans le lymphome

4) Les protéines de fusion

Elles reproduisent des protéines humaines
(le suffixe est -cept)

Exemple :

→ L'Etanercept qui simule le rc du TNF α
contre l'inflammation

B) LES MÉDICAMENTS À MODE D'ACTION PHYSICO CHIMIQUE

!! Ils n'ont pas de cible moléculaire !!

Ils vont modifier les propriétés physico chimiques du milieu

EXEMPLES :

- Le bicarbonate de sodium (diminue l'acidité gastrique)
- Les laxatifs osmotiques, absorbants et mucilages (attirent l'eau dans le colon pour fluidifier les selles)
- Le mannitol (modifie l'osmolarité des liquides biologiques)
- Les résines comme la **cholestyramine++** (fixe les sels biliaires
- Les chélateurs d'ions (réduisent l'accumulation d'un métal toxique)

C) CIBLES PORTÉES PAR DES AGENTS INFECTIEUX

On en connaît 60

→ Soit les mécanismes sont les mêmes que pour les cibles humaines

→ Soit ces cibles servent à la mise au point de **vaccins**

Petit récap

Principaux récepteurs cibles des médicaments

