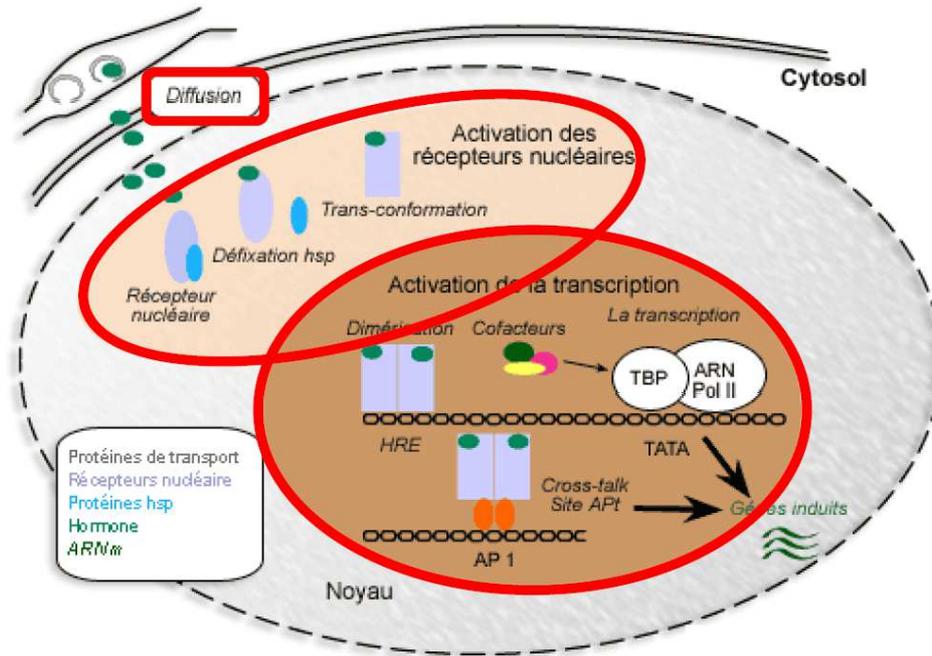
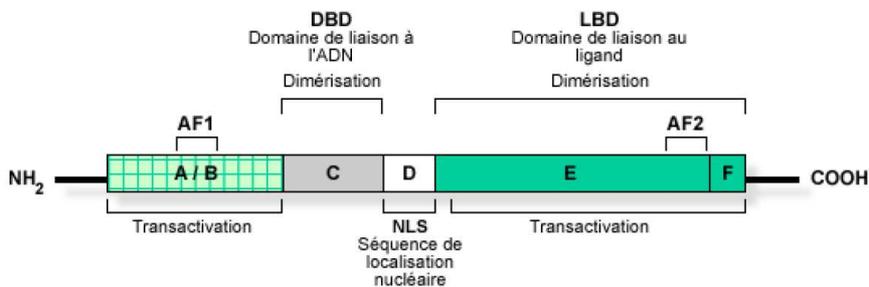


Pathologie et pharmacologie des récepteurs nucléaires

Schéma du mécanisme d'action des récepteurs nucléaires



Structure du récepteur nucléaire



Les régions DBD et LBD sont conservées.

La région N-terminale (domaine A / B) est la plus variable en termes de taille.

Les domaines AF1 en N-terminal et AF2 en C-terminal interviennent dans l'activation de la transcription (transactivation).

La séquence NLS permet au récepteur de rester localisé dans le noyau.

Les ligands

- Récepteurs dont les ligands sont connus
- Récepteurs orphelins dont les ligands sont inconnus

L'activation des récepteurs nucléaires

- ⇒ **Transconformation** : modification de structure du récepteur (nécessaires à l'activation de la transcription)
- ⇒ **Fixation à l'ADN** (directe ou indirecte) avec courbure de l'ADN

L'activation de la transcription

- ⇒ **Rôle des co-activateurs et co-répresseurs**

Récepteurs nucléaires et pathologies

- **Anomalies constitutionnelles**

Androgènes : résistance aux androgènes = testicule féminisant (**cancer de la prostate**)

Estrogène : mutation inactivatrice (arrêt croissance chez l'homme, ostéoporose, **cancer du sein**)

Thyroïdienne : hypothyroïdies

Vit D : rachitisme vitamino-résistant

- **Syndrome d'insensibilité aux androgènes**

Définition : trouble de la différenciation sexuelle en rapport avec une absence ou une anomalie de fonctionnement des récepteurs aux androgènes (RA)

Grande variété d'expression clinique : de l'ambiguïté sexuelle à la naissance à une azoospermie découverte lors de l'exploration d'un couple infertile, **insensibilité totale ou partielle**

Diagnostic : caryotype XY, mutation dans les formes complètes d'insensibilité totale aux androgènes

Cancer hormono-dépendants

L'hormone active les RN : prolifération des cellules tumorales des cancers hormono-dépendants

L'objectif thérapeutique est de bloquer l'activation des RN : **hormonothérapie**

Les **3 principaux mécanismes** d'intervention hormonale pour les cancers hormono-dépendants sont :

- ⇒ Supprimer la production des hormones sexuelles d'origine gonadique
- ⇒ Supprimer la production périphérique d'hormones sexuelles dérivées de précurseurs surrénaliens
- ⇒ Supprimer l'effet des hormones sexuelles au niveau des récepteurs nucléaires des cellules tumorales au moyen d'inhibiteurs compétitifs

Les androgènes et leurs récepteurs dans le cancer de la prostate

Il y a trois possibilités pour réduire les effets de la testostérone : soit **réduire sa production**, soit **inhiber sa transformation en dihydrotestostérone**, soit **inhiber ses effets au niveau des récepteurs**.

Les hormones estrogènes et leurs récepteurs dans le cancer du sein

Il existe une relation forte entre niveau élevé d'estrogène et apparition du cancer du sein (ex : femmes sans enfants, ou ayant eu des règles précoces, ou une ménopause tardive)

Utilisation de traitement anti-estrogène : le traitement ne bloque pas la production d'estrogène mais bloque l'activation du RE, on utilise des modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERM = agonistes partiels ou antagonistes des estrogènes)

Mode d'action des SERM

Les SERM peuvent moduler l'action des récepteurs aux estrogènes à plusieurs niveaux :

- ⇒ Du fait de leur **affinité** différente pour les RE
- ⇒ En induisant, après liaison au RE, des **modifications conformationnelles** différentes du récepteur
- ⇒ En modulant le **recrutement des cofacteurs et l'activité transcriptionnelle** des RE
- ⇒ En modulant **d'autres voies de signalisation** activées dans ces cellules
- ⇒ Par ailleurs, un niveau de complexité supplémentaire est lié à l'existence de **2 isoformes** des récepteurs aux estrogènes qui réagissent différemment vis-à-vis des SERM.

Les SERM sont des molécules ayant des effets estrogéniques variables en fonction du tissu cible.

Exemples

- **Le tamoxifène**

Antagoniste au niveau de l'épithélium mammaire normal et tumoral (diminue la prolifération tumorale et le cholestérol), agoniste au niveau de l'os et de l'endomètre (possibilité de cancer de l'endomètre).

Cet effet agoniste ou antagoniste est propre à chaque type de cellule et résulte principalement par un recrutement spécifique des différents co-activateurs et co-répresseurs. Ceci explique que leurs indications médicales sont larges

- **Le raloxifène** : permet de pallier les effets délétères du tamoxifène
- **Le fulvestran** : ne recrute pas les co-activateurs et n'entraîne pas de translocation

Inhibiteurs de l'aromatase : permet la conversion des androgènes en estrogènes

L'hormonothérapie n'est efficace quelque fois que pendant une certaine période. Les tumeurs initialement hormonosensibles deviennent résistantes.

- ⇒ Augmentation de la synthèse intra-tumorale d'hormone
- ⇒ Acquisition d'une sensibilité accrue à de faibles doses d'hormones
- ⇒ Activation soutenue de la prolifération et de la survie des cellules par des facteurs de croissance
- ⇒ Sur-expression de gènes anti-apoptotiques ou inactivation de gènes pro-apoptotiques
- ⇒ Expressions de récepteurs mutants insensibles à l'action des anti-hormones