

Chapitre 6:

**Les récepteurs nucléaires :
Mécanismes d'action et implications
thérapeutiques**

Dr. Marie BIDART

Plan du cours

I. Mécanismes d'actions

- a. Mécanisme général
- b. Les éléments de réponses des récepteurs nucléaires (NR)
- c. Les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes
- d. Les récepteurs nucléaires des hormones non stéroïdiennes

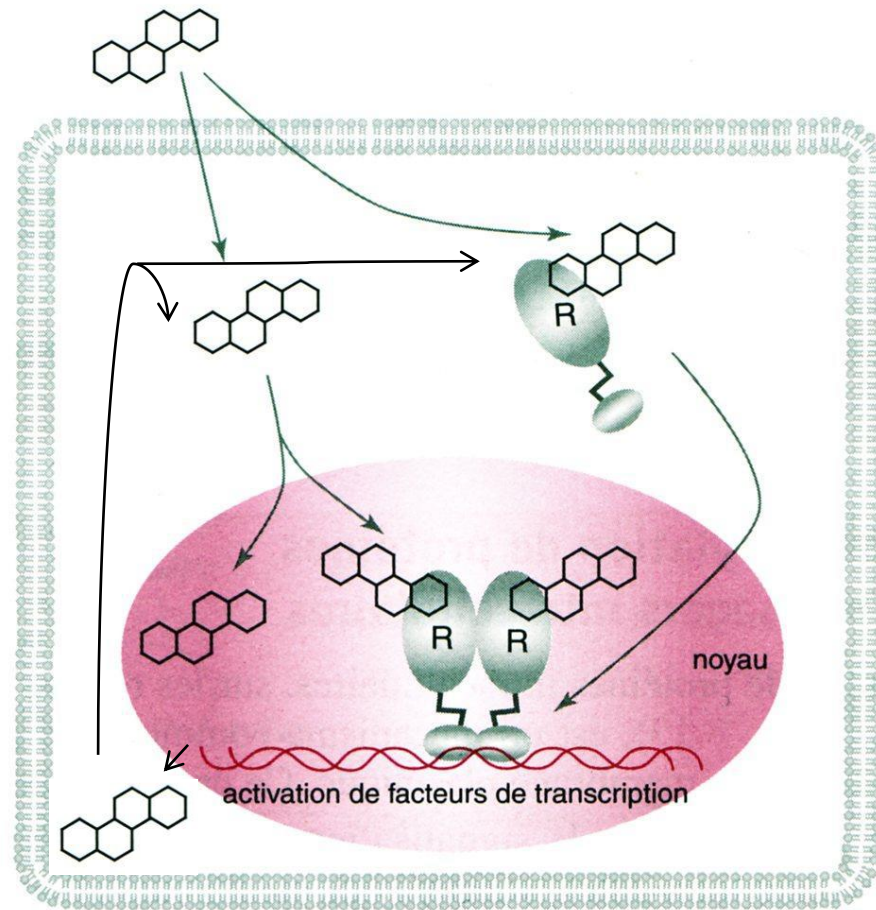
II. Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

Objectifs pédagogiques du cours

- Objectif 1 : Savoir distinguer les mécanismes d'action des récepteurs stéroïdiens et non stéroïdiens
- Objectif 2 : Connaître des indications thérapeutiques utilisant des agonistes ou antagonistes des récepteurs nucléaires

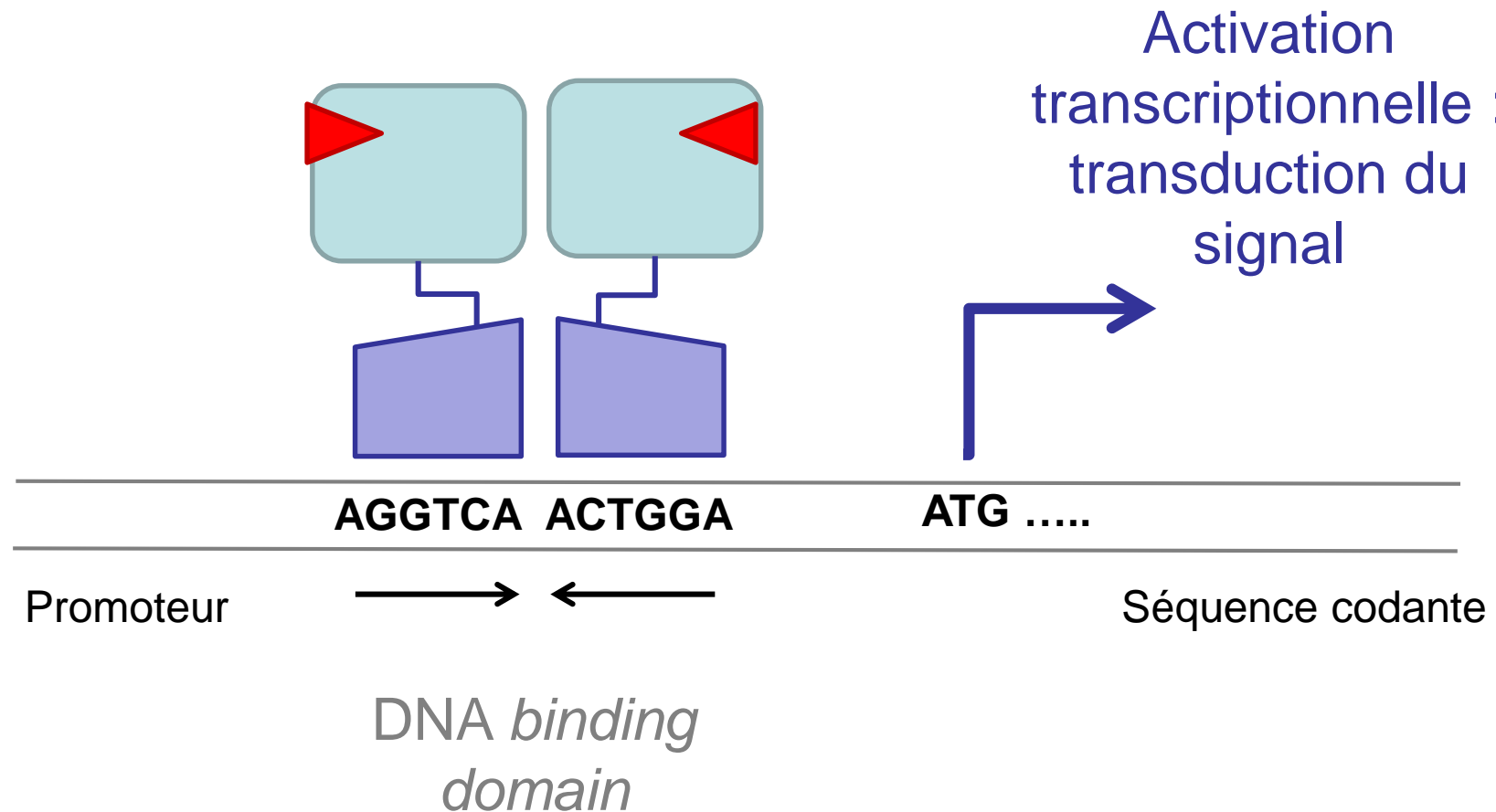
Mécanisme d'action

a. Mécanisme général



Mécanisme d'action

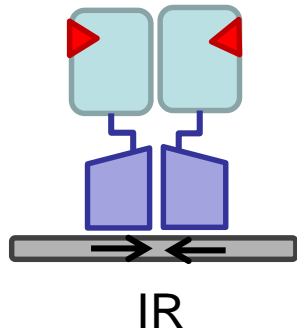
b. Les éléments de réponse des récepteurs nucléaires



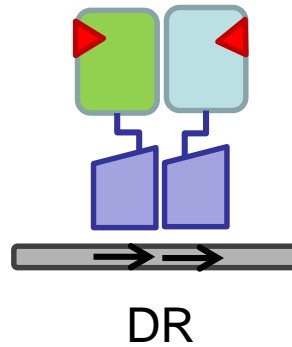
Mécanisme d'action

b. Les éléments de réponse des récepteurs nucléaires

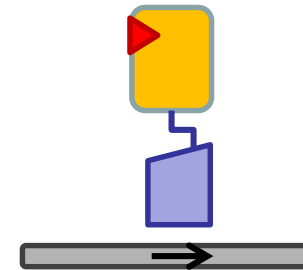
Homodimères



Hétérodimères



Monomère

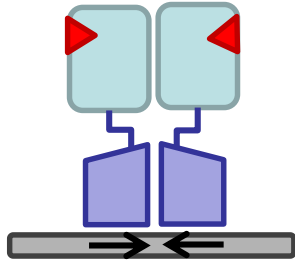


IR : répétition inversée
DR : répétition directe

Mécanisme d'action

b. Les éléments de réponse des récepteurs nucléaires

Homodimères



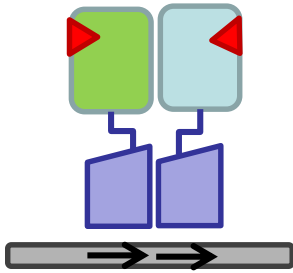
Récepteurs aux hormones stéroïdiennes

- Rc aux Corticostéroïdes
 - Glucocorticoïdes (GR)
 - Minéralocorticoïdes (MR)
- Rc aux hormones gonadiques
 - Oestrogènes (ER)
 - Androgènes (AR)
 - Progestatifs (PR)

Mécanisme d'action

b. Les éléments de réponse des récepteurs nucléaires

Hétérodimères



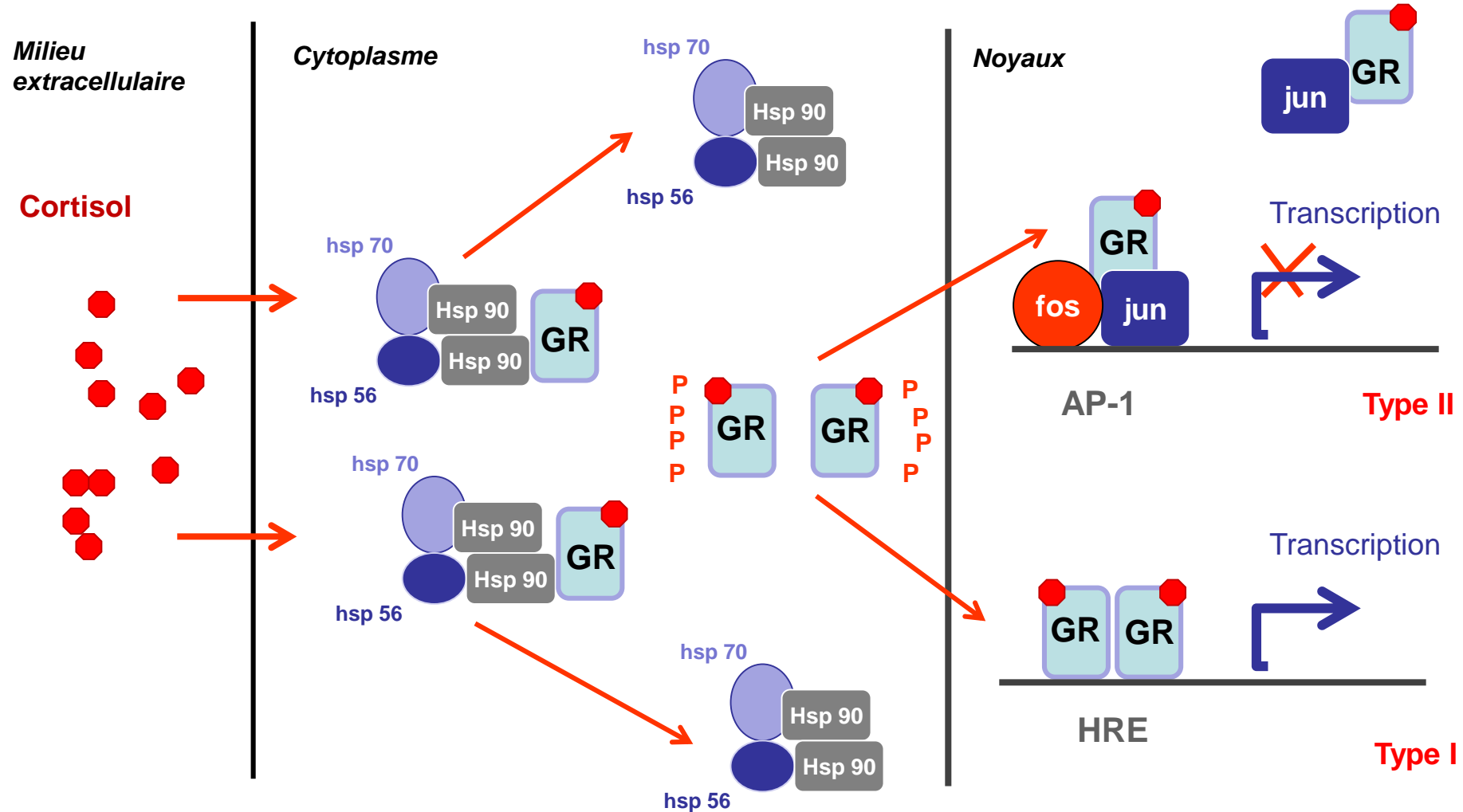
Récepteurs aux hormones non stéroïdiennes

- Rc aux hormones thyroïdiennes (TR)
- Rc eicosanoïdes (PPAR)
- Rc acide tout-trans rétinoïque (RAR)

Récepteurs de la vitamine D

Mécanisme d'action

c. Les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes, deux types de signalisation, l'exemple des glucocorticoïdes



Mécanisme d'action

c. Les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes, deux types de signalisation, l'exemple des glucocorticoïdes

- **Type I :**

1. Dimérisation
2. Liaison à l'ADN (HRE)
3. Activation des facteurs de transcription, stabilisation du complexe de préinitiation, réarrangement de la structure de la chromatine
4. Activation de la transcription



il existe des nHRE : la liaison des complexes HR à ces sites inhibe la transcription

Mécanisme d'action

c. Les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes, deux types de signalisation, l'exemple des glucocorticoïdes

- **Type II**

- Les complexes HR monomériques **se lient à des facteurs de transcription** (exemple: fos, jun, ...). Ils inhibent ainsi:
 - soit leur liaison à l'ADN
 - soit leur activité transcriptionnelle
- Exemple à titre d'illustration :

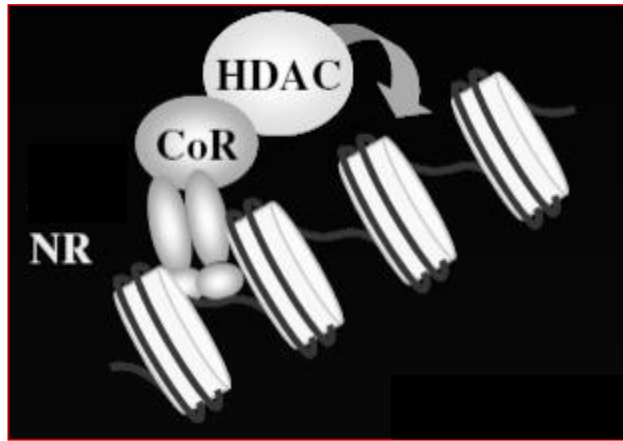
Effet anti-inflammatoire
des glucocorticoïdes



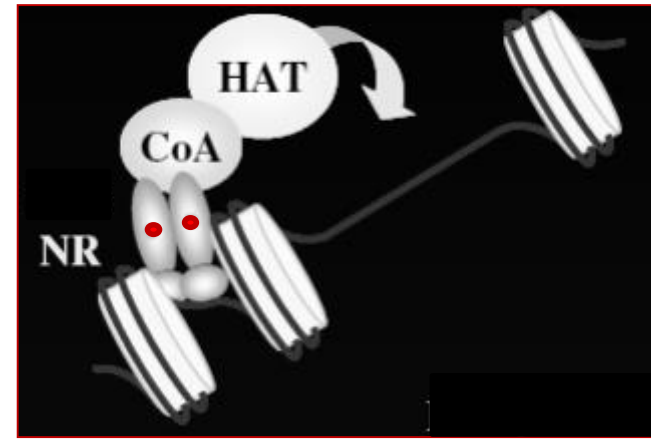
Expression IL-2

Mécanismes d'action

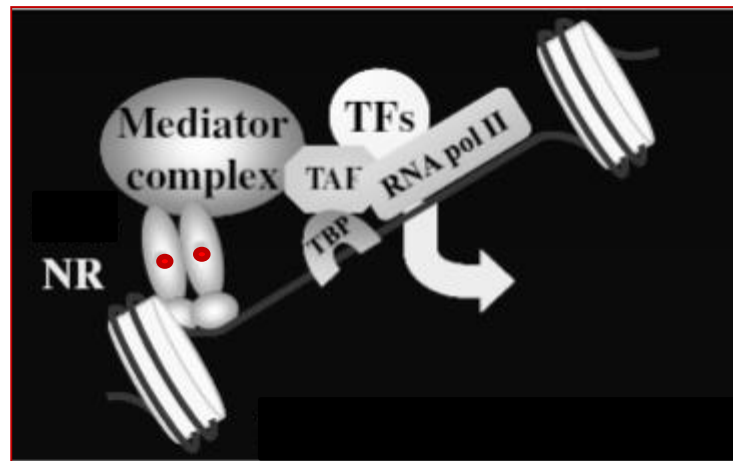
d. Les récepteurs nucléaires aux hormones non stéroïdiennes



Répression



De-répression



Activation transcriptionnelle

HAT : histone acetyl transferase
HDAC : histone desacétylase

Sommaire

I. Mécanismes d'actions

- a. Mécanisme général
- b. Les éléments de réponses des récepteurs nucléaires (NR)
- c. Les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes
- d. Les récepteurs nucléaires des hormones non stéroïdiennes

II. Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

- ✓ Contrôlent de nombreux processus physiologiques liés au développement, à la vie cellulaire, à la reproduction, au métabolisme, à l'homéostasie...
- ✓ Impliqués dans de nombreuses pathologies.
- ✓ Leur activité ligand-dépendante en fait de très bonnes cibles thérapeutiques.

Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

a. Les récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdiennes

Récepteur	Médiateur	Agoniste	Antagoniste
Glucocorticoides	Cortisol	AIS	RU-486**
Androgènes	Testostérone		Nilutamide
Progesterone	Progesterone	Levonorgestrel	Mifepristone (RU-486)
Estrogènes	oestradiol, oestriol, oestrone	Éthinyl-oestradiol	Tamoxifène*, Raloxifène*
Minéralocorticoides	Aldostérone		Spironolactone

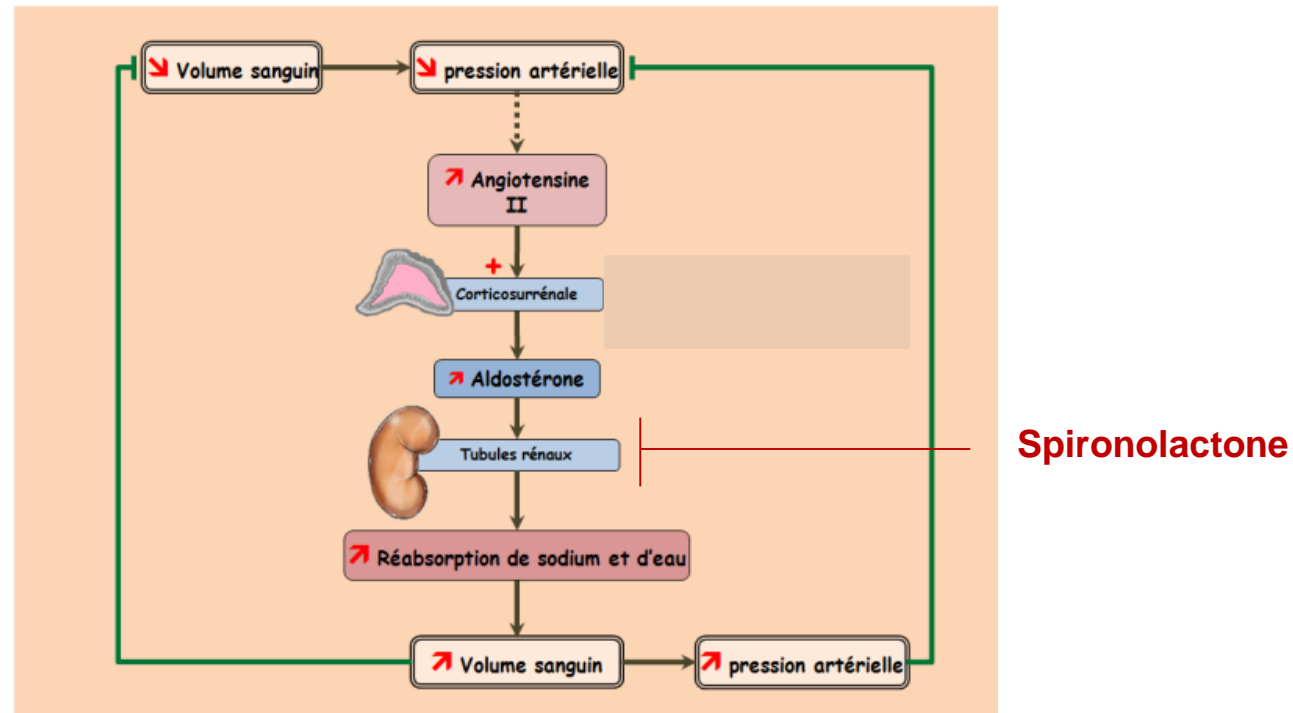
* SNRM

** Faible affinité

Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

a. Les récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdiennes

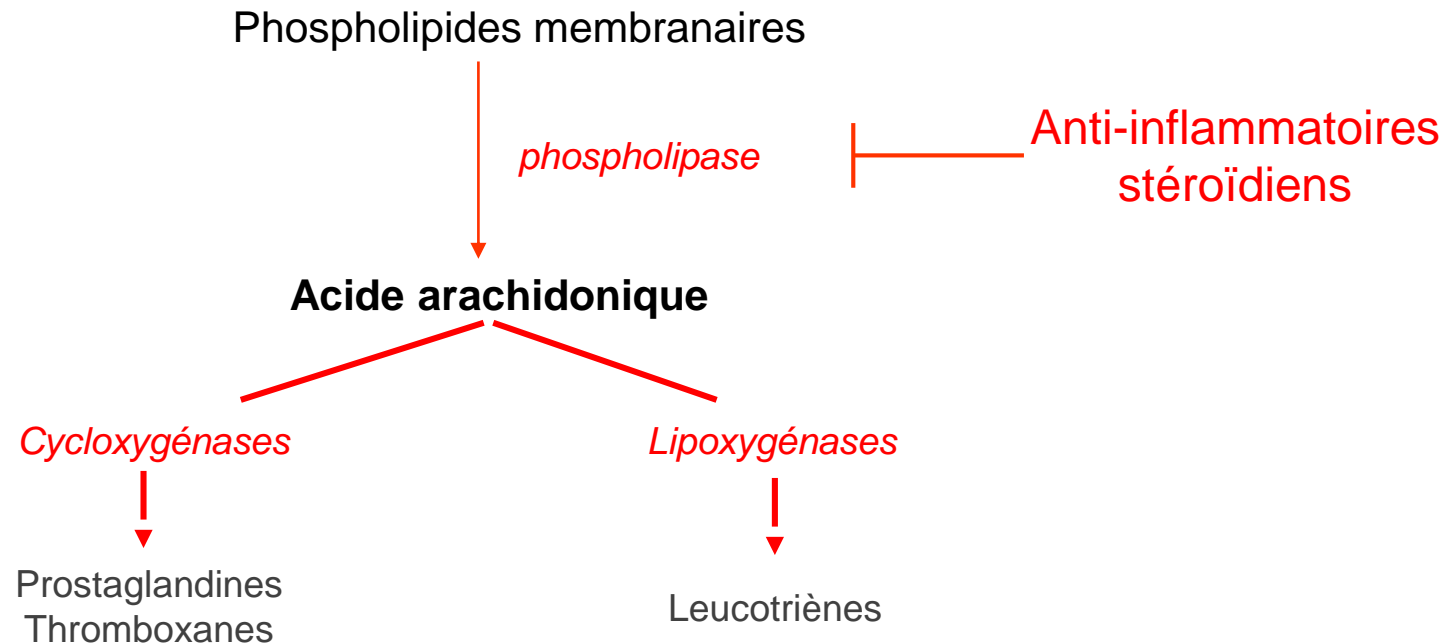
✓ Récepteur aux minéralocorticoïdes et régulation de la pression artérielle



Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

a. Les récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdiennes

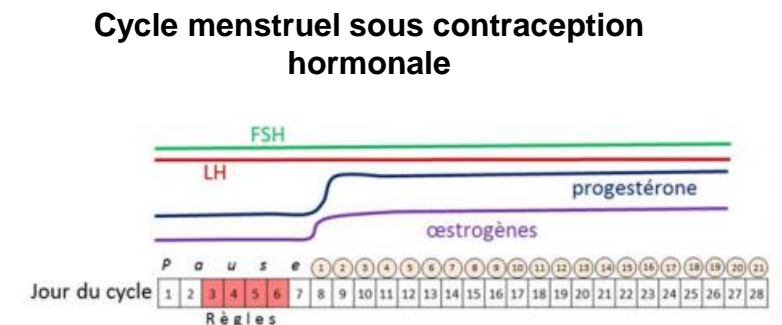
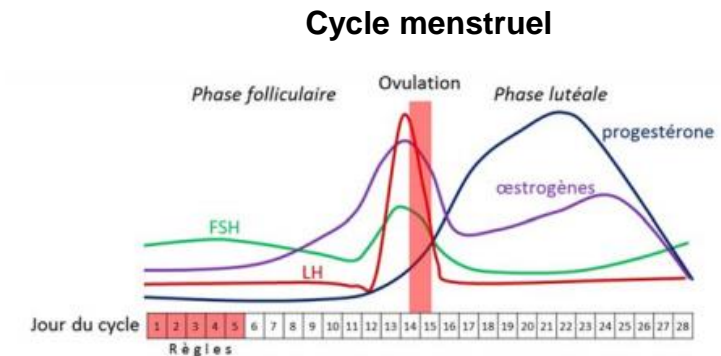
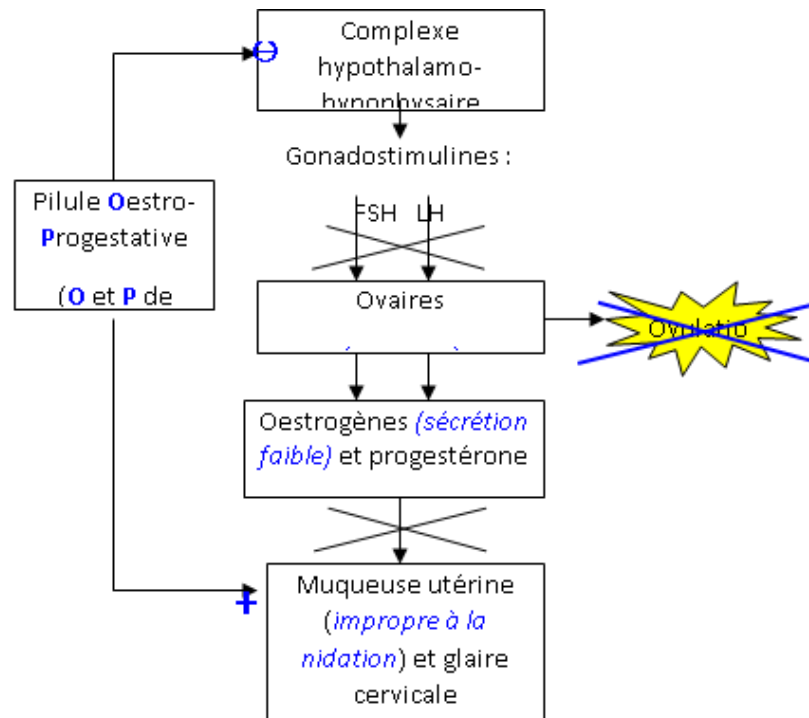
✓ Récepteur aux glucocorticoïdes et action anti-inflammatoire



Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

a. Les récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdiennes

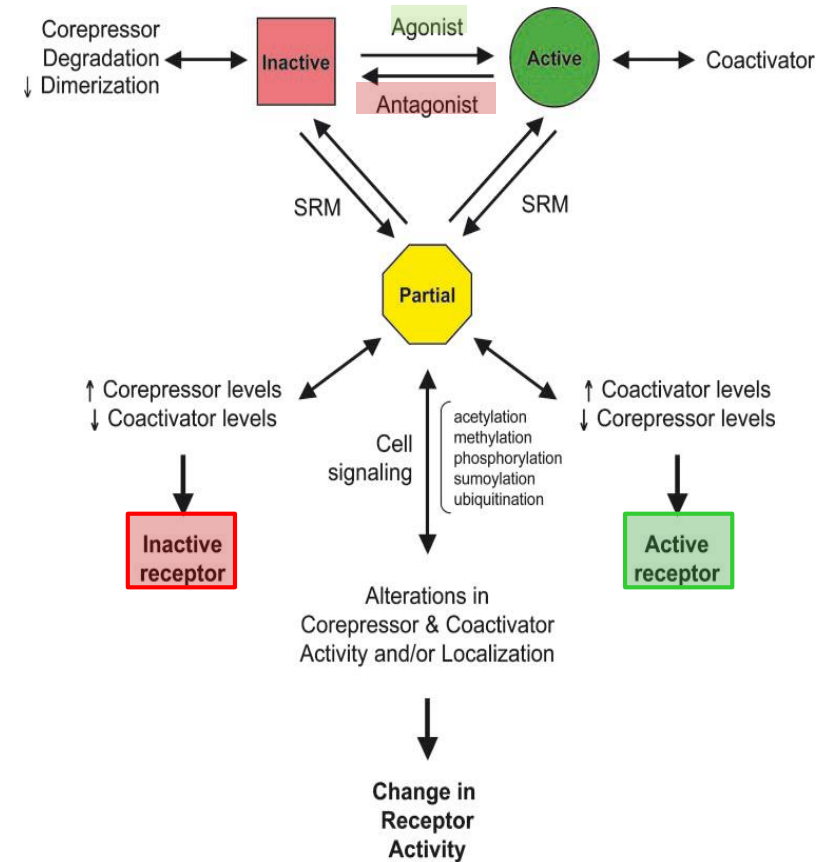
✓ Récepteur des hormones gonadiques et contraception



Mécanisme d'action

c. Les selective NR Receptor Modulators (SNRM)

- ✓ Les SNRM sont des ligands qui induisent une **conformation « inter-médiaire »** du **récepteur**
- ✓ Le type et l'environnement cellulaire déterminent l'expression relative des coactivateurs et corépresseurs.
- ✓ Ceux-ci **vont déterminer l'activité transcriptionnelle des récepteurs**

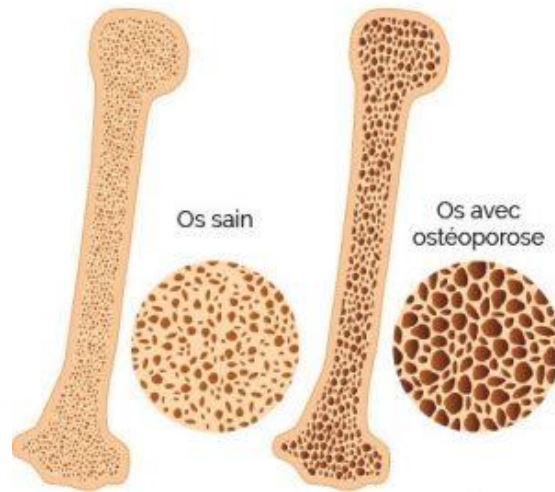


Mécanisme d'action

c. Les selective NR Receptor Modulators (SNRM)

✓Exemple: SERMs : Selective Estrogen Receptor Modulators

Raloxifène



Tamoxifène

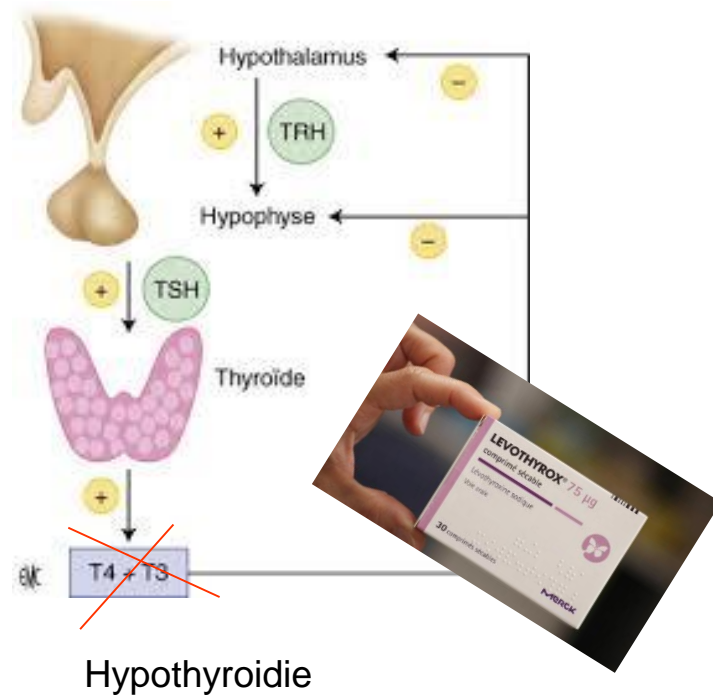


- « agoniste » E_2 au niveau de l'os
- « antagoniste » au niveau des seins et de l'utérus

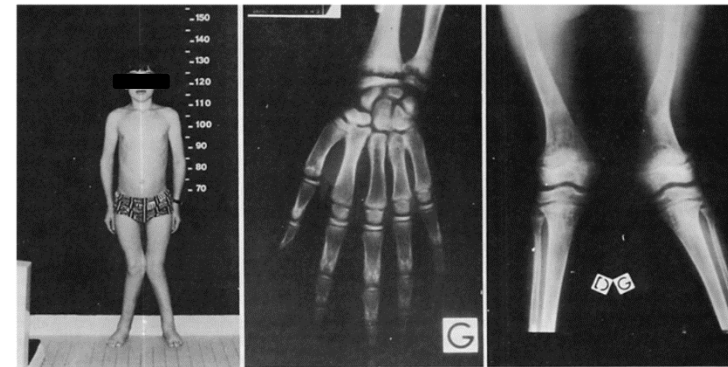
Les récepteurs nucléaires, cibles de médicaments

b. Les récepteurs nucléaires aux hormones non stéroïdiennes

Hormones thyroïdiennes



Vitamine D



Messages essentiels du cours

- ✓ Facteur de transcription
- ✓ Implication pathologique
- ✓ Cibles thérapeutiques +++

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.