Du 06 au 08 Novembre 2019
PALAIS DU PHARO, MARSEILLE
Les cancers du sein de demain : le "big bang" ? Prévention, Dépistage, Traitements et Evolutions sociétales
47e JOURNÉES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE
Organisateurs : Brigitte Séradour, Pascal Bonnier, Catherine Noguès et Anthony Gonçalves

Etude de la Relation Structure - Activités des médicaments hormono-dépendants [Tamoxifène]

Fedol .A & Zaoui .C
Université Ahmed Ben Bella Oran 1. Algérie

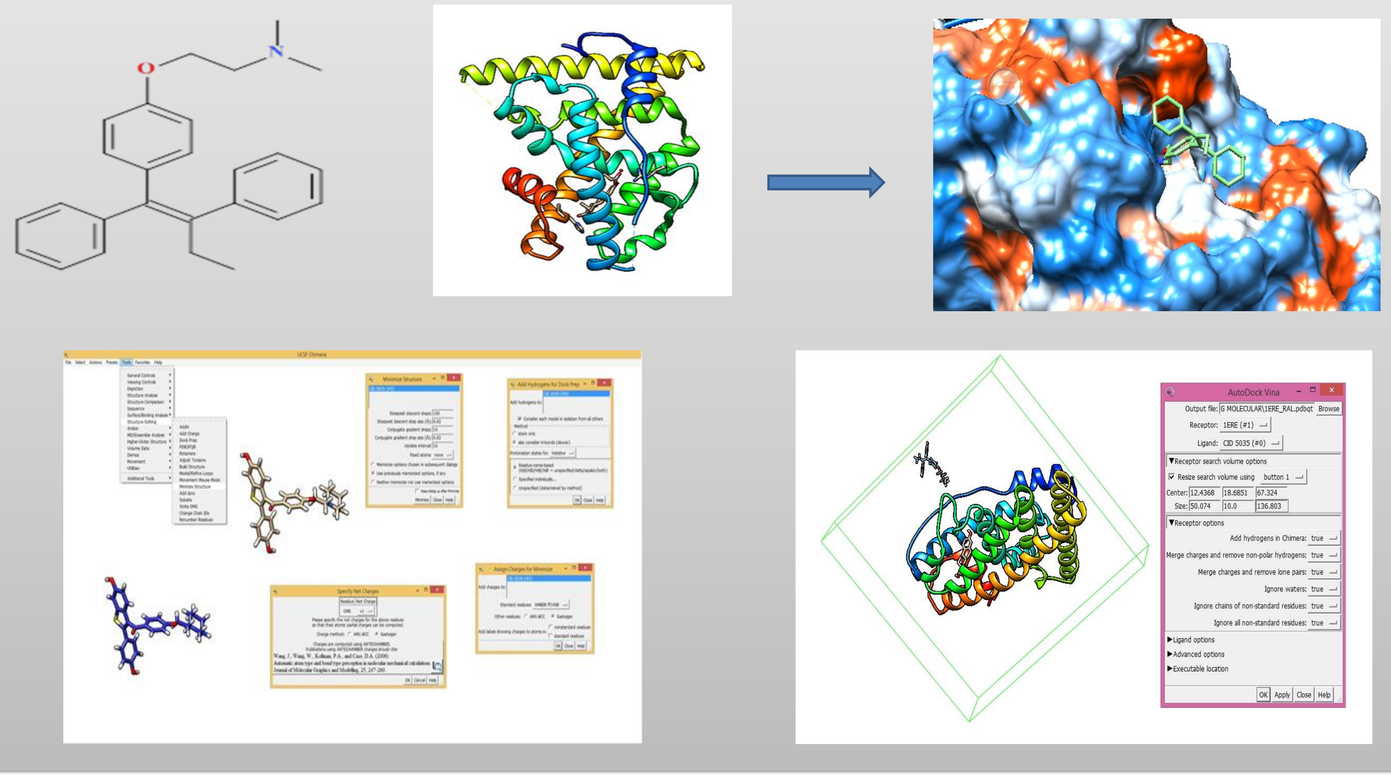
- **Introduction**

L'hormonothérapie reste un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-dépendant . Le Tamoxifène est la molécule de choix chez la femme pré ménopausée . L'identification et la découverte, aussi tôt et de manière aussi fiable que possible, de nouvelles molécules susceptibles de devenir des médicaments, représente un objectif principal dans le domaine de la recherche pharmaceutique . Plusieurs techniques in Silico sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception de médicaments. Notre travail consiste à étudier l'inhibition des récepteurs ostrogéniques par Tamoxifène et ces analogues structuraux par docking moléculaire qui a pour objectif essentiel de prédire la conformation la plus favorable du ligand au sein de son récepteur comme il peut servir à l'optimisation de molécules et

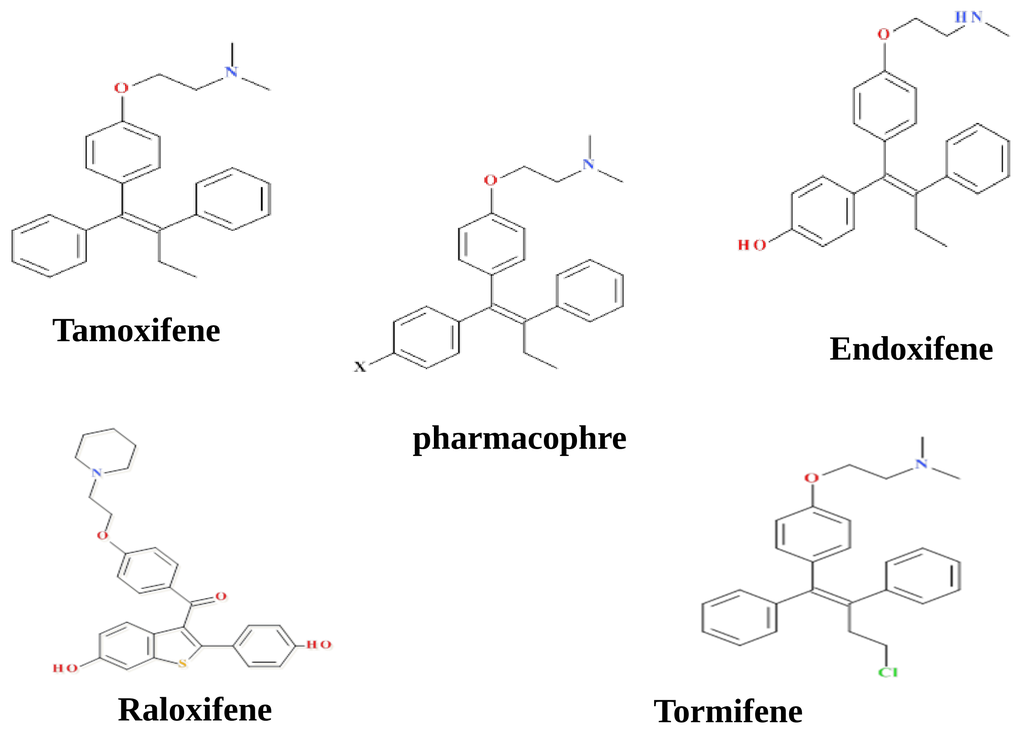
- **Objectifs**

- ❑ **Étude de l'inhibition des récepteurs ostrogéniques par tamoxiféne et ses analogues structuraux**
- ❑ **criblage in Silico de Tamoxifene et ses analogues structuraux**
- ❑ **Prédire la conformation la plus favorable du ligand au sein de son récepteur**
- ❑ **Étude delà relation structure-activité biologique**

- **Docking moléculaire**



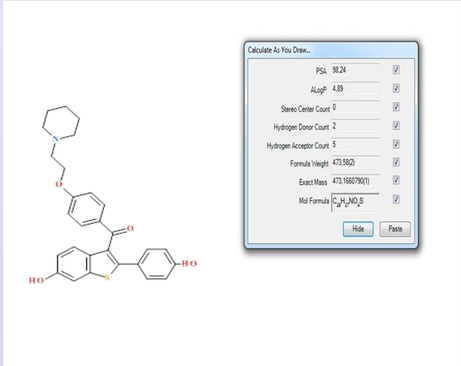
- **Analyse structurale**



- **Résultats et discussion**

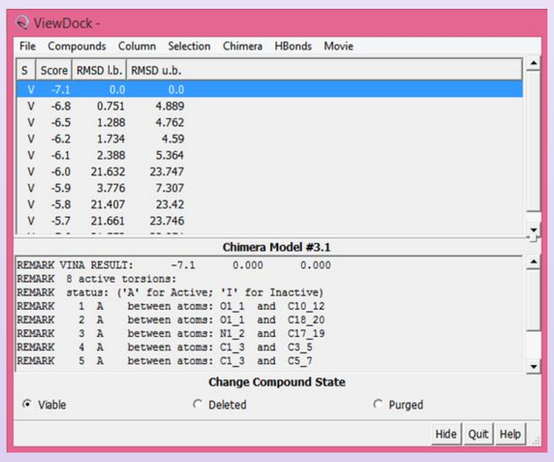
1.Propriétés physico chimique de Tamoxifène et ses analogues

Molécules	Structure	Poids moléculaire g.mol^{-1}	N de donneurs	N d'accepteurs	AlogP
Tamoxifène	$C_{26}H_{29}NO$	371,2249	0	2	5,9101
Endoxifène	$C_{25}H_{27}NO_2$	373.2041	2	3	5,2643
Torémifène	$C_{26}H_{29}ClNO$	405,1859	0	2	5,9097
Raloxifène	$C_{28}H_{27}NO_4S$	473,1660	2	5	4.8900



2.Résultats du docking moléculaire

$$RSMD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(X_i - Y_i)^2}{n}}$$



Statut hormonal	Avant ménopause		Post ménopause	
Molécules	Tamoxiféne	Endoxiféne	Tormiféne	Raloxifène
Score (kcal/mol)	-7,1	-7,7	-7,0	-7,09
RSMD (A°)	0,751	0,321	0.11, 133	1,102

3.Critères de Docking moléculaire

- **Les PA de petites molécules organiques de moins de 30 atomes**
- **Ils doivent avoirs moins de 5 donneurs et 10 accepteurs de liaison hydrogène**
- **Un poids moléculaire inférieur a 500g/mol**
- **Un Clog P inférieur a 5**

L'étude du docking moléculaire été réalisée avec UCSF Chimère qui est un programme extensible pour la visualisation et l'analyse des structures moléculaires .L'optimisation de la géométrie des antiestrogènes a été réalisée en utilisant l'autodock vina ,un programme pour l'ammarage moléculaire et le criblage virtuel ,permet l'exécution des calculs ligand-récepteur

Conclusion

L'incidence du cancer de sein est en constante augmentation et les thérapeutiques proposées sont en évolution permanente .la recherche dans ce domaine permet de proposer des traitements plus efficace et sélectifs des tumeurs mammaires en diminuant les effets indésirables. Avec le Tamoxifène, les anti-estrogènes sont devenus la classe thérapeutique la plus utilisée dans le cancer du sein, ces médicaments ont permis d'augmenter la survie de nombreuses femmes et deviennent donc incontournables dans la prise en charge thérapeutique. Les résultats de cette étude confirme l'efficacité de L'Endoxifène, métabolite du Tamoxifène, comme un antihormonal puissant dans le traitement du cancer de sein chez les femmes non ménopausées et le Raloxiféne a prouvé plus d'efficacité chez les femmes ménopausée .dans cette approche seulement les mouvements de translation et de rotation des ligands sont étudiés pour trouvera les différentes poses au sein d'un site de liaison.

References bibliographiques

1) Patrick L. G.An Introduction to Medicinal Chemistry. 3ème édition, *Oxford University Press Inc*, New York. 2005.
2) Chu K. C. The quantitative analysis of structure–activity relationship. In: M. Wolffi, the Basis of Medicinal Chemistry. 4ème édition, *Wiley–Interscience*. New York, 1980; Vol. 1, 393-418.
3) Silverman R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. *Academic Press*. 1992Corbeil C.R., Englebienne P., Moitessier N. Docking Ligands Into Flexible And Solvated Macromolecules-1. Development and Validation of Fitted 1.0. Journal of Chemical Informatic Modelling. 2007; 47: 435-49.
4) Duhovny D., Nussinov R., Wolfson H.J. Efficient Unbound Docking Of Rigid Molecules. 2002.