



# La thérapie ciblée du cancer du sein en oncologie

Takwa SALMI<sup>1</sup>, Majda DALI-SAHI<sup>1</sup>, Neyla BERRAZEG<sup>2</sup>, Nawel AMRAOUI<sup>1</sup>.

1: Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, Université de Tlemcen, ALGÉRIE  
2: Laboratoire de hémobiologie, CHU Tlemcen

## Résumé

L'hétérogénéité au sein d'une cohorte de patientes atteintes du cancer du sein a été définie comme un défi majeur dans la pratique clinique. Cette hétérogénéité était d'avantage dans le domaine de l'oncologie. Cela a été l'impulsion d'études de recherche préclinique et clinique au cours de ces dernières années. Beaucoup d'entre elles ont cherché à stratifier les patients selon leur profil génétique, protéomique et métabolique, afin de sélectionner le traitement le plus approprié à la patiente considérée. L'imagerie moléculaire du cancer du sein peut être potentiellement utilisée pour la stadification du cancer du sein, le bilan d'extension des récurrences, l'évaluation de la réponse et dans le choix des thérapies.

Dans ce travail nous avons effectué une étude de modélisation moléculaire qui développe les interactions entre le récepteur Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) et six inhibiteurs différents " BDBM92454, ChEMBL574422, Gefitinib 184475-35-2, Neratinib (HKI-272), NVP-BEZ235, 956958-53-5 ". Cette étude vise à inhiber et empêcher la dimérisation du HER2. La liaison de ces inhibiteurs empêcherait la phosphorylation du domaine tyrosine kinase. Nos résultats montrent que "BDBM92454" est le meilleur inhibiteur du HER2. Ce dernier complexe forme l'interaction la plus favorisée, qui mène à la formation du complexe le plus stable. Le complexe le plus stable est justifié par des liaisons Hydrogènes du site actif.

L'objectif de notre étude:

- 1) Inhiber la voie de MTor
- 2) Etudier les interactions entre le MTor et les ligands

## Matériel & méthode

**Ressources informatiques:** Ordinateur professionnel(dell-PcWindows7) système : - évaluation : 4.7

**Logiciels utilisés :** MOE (version 2014)

**Protocole d'étude:**

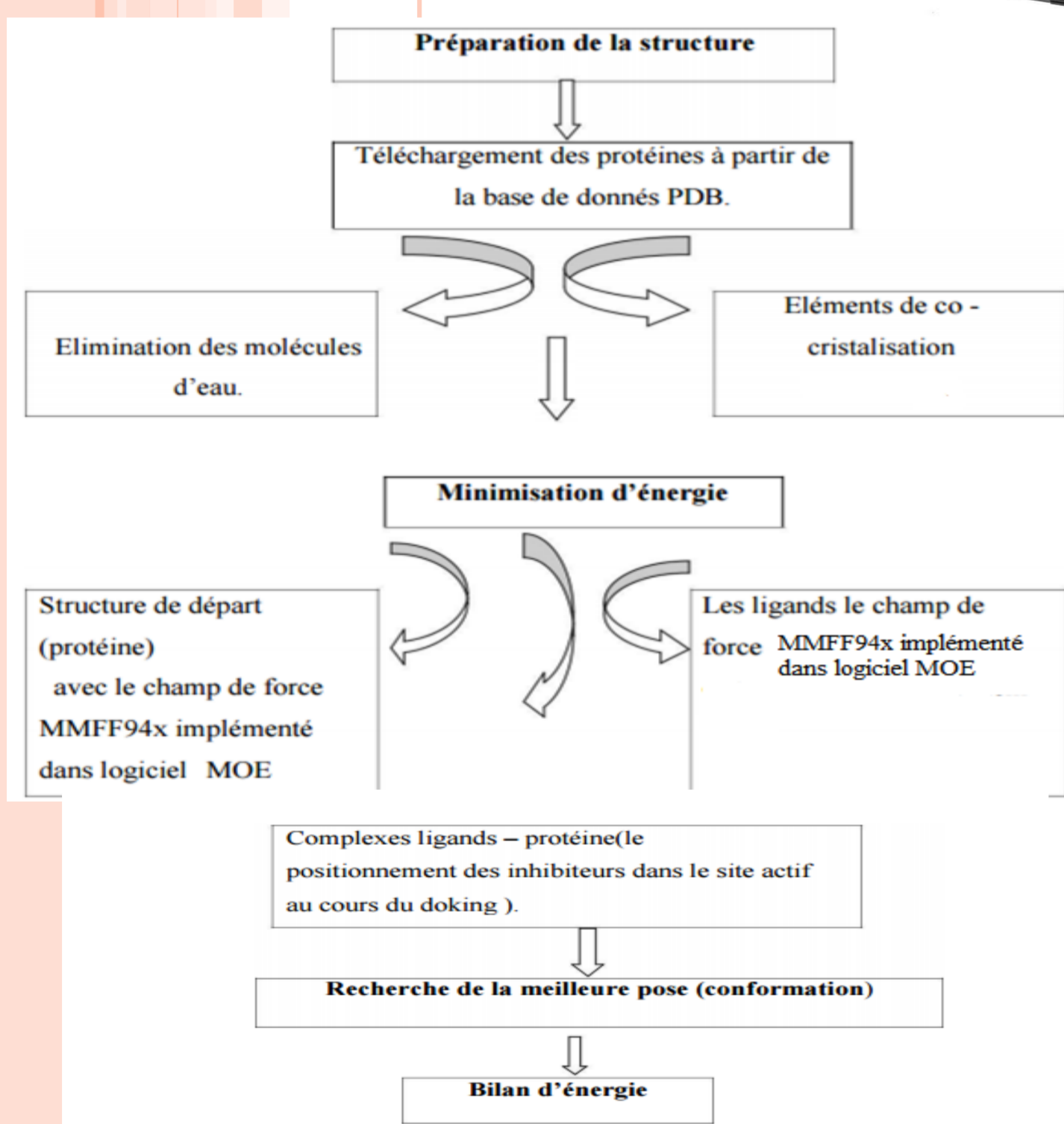
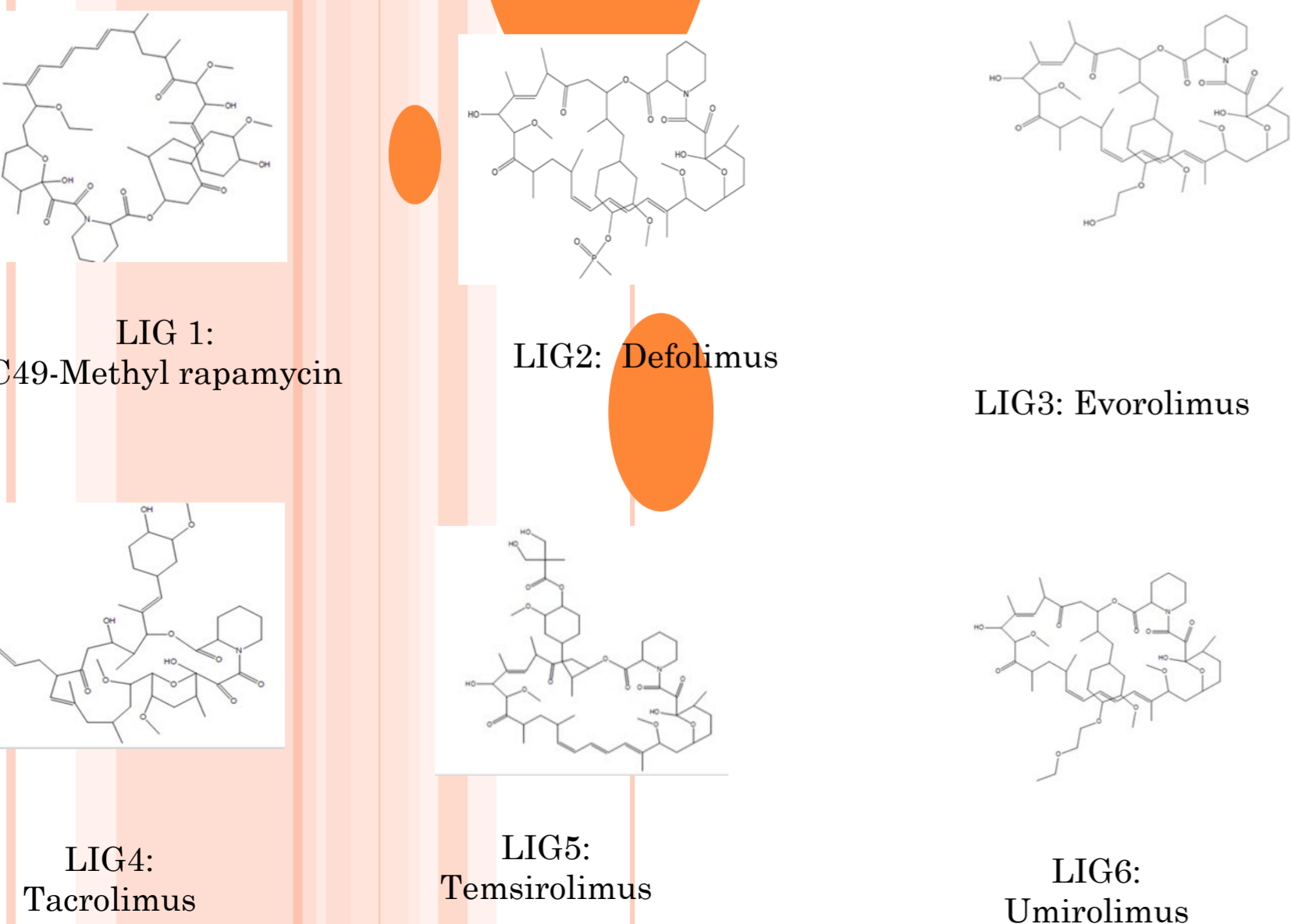


Figure: Schéma du Protocole de calcul pour le docking moléculaire

Les inhibiteurs utilisés sont : (Les analogues de la rapamycine) sont téléchargés à partir de la base de données « PubChem » (3.4)



## Résultats & Discussion

Parmi les 6 ligands choisies pour l'inhibition du MTOR, Le Ligand 6 « Umirolimus » est le meilleur inhibiteur pour notre enzyme car il possède un score (énergie) le plus faible.

Tableau : Résultats des énergies des inhibiteurs.

LIGAND	SCORE1	Rmsdrefine	E-CONF	E-PLACE	E_score1	E_REFINE	SCORE2
Lig Ref	-5.86623478	2.3792326	220.48707	-53.064628	-7.69432259	-21.8216019	-5.86623478
Lig 1	-5.78716946	1.9735322	248.883179	-11.187377	-7.50850105	-18.0154362	-5.78716946
Lig 2	-5.53509951	1.98783422	203.367203	-64.970199	-9.45355797	-19.5168381	-5.53509951
Lig 3	-5.5190959	2.81459141	263.508301	-32.786045	-8.11806583	-18.9005566	-5.5190959
Lig 4	-4.93306112	1.59037673	250.752472	-39.868419	-8.06682396	-15.2416887	-4.93306112
Lig 5	-5.54427195	1.93153441	244.713013	-29.614435	-7.97770977	-17.1590958	-5.54427195
Lig 6	-6.2728138	6.00988865	274.637451	-50.613651	-11.758687	-23.9886589	-6.2728138

### Ligand 6 :Umirolimus

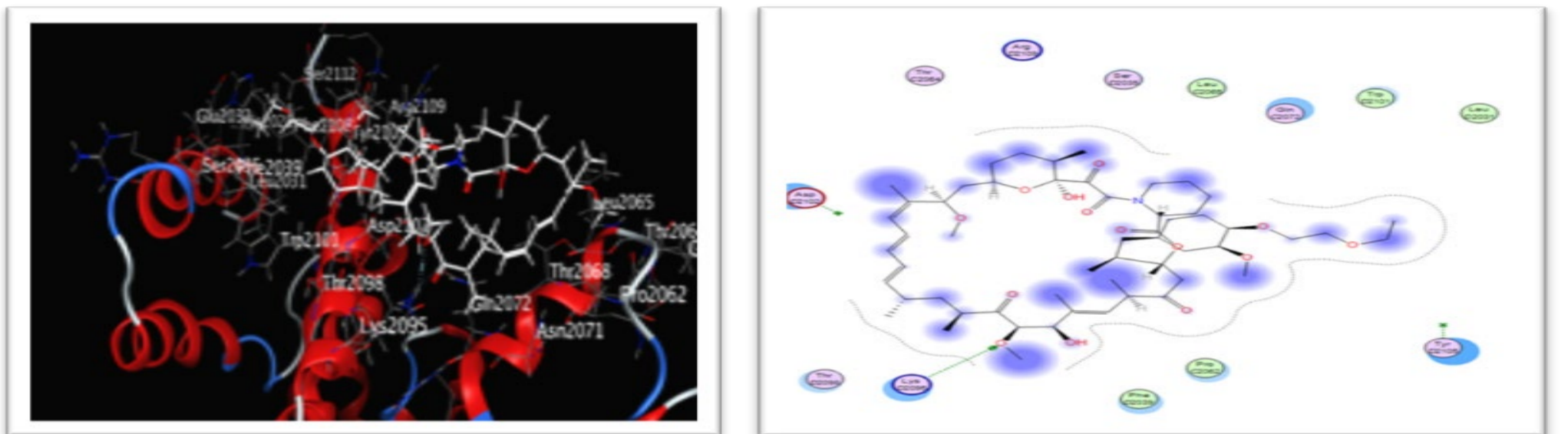


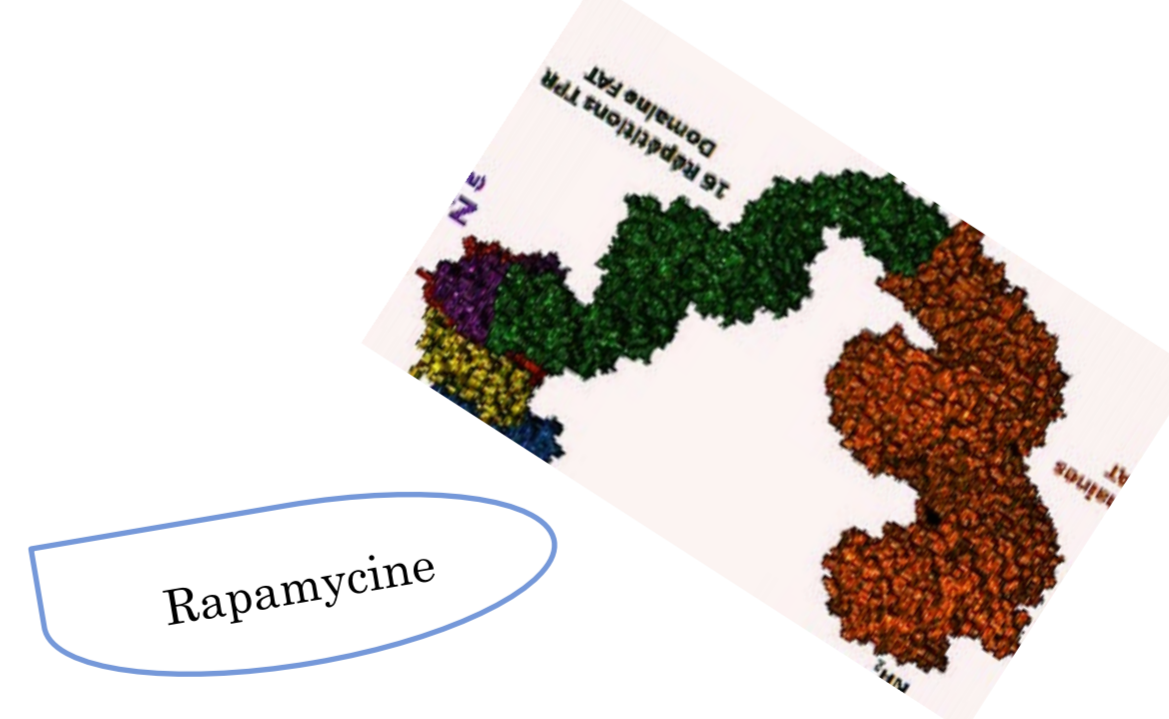
Figure: L'interaction entre MTOR et le umirolimus

Ligand E	Récepteur	Interaction	Distance	(kcal/mol)
O13 13 NZ	LYS 2095 (D)	H-accepteur	3.27	-2.6

## Conclusion

On note que La voie Mtor (Est une protéine a activité kinase intracellulaire) est donc une voie de signalisation qui joue un rôle prépondérant dans la régulation de différents mécanismes cellulaires assurant son bon fonctionnement en évitant sa transformation cancéreuse.

Umirolimus est le meilleur inhibiteur pour le mTOR car il possède un score (énergie) le plus faible. C'est la molécule la plus stable



## Les références bibliographiques

[1]Gacche, R. N., and Meshram, R. J. (2014). Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. Biochim. Biophys. Acta 1846, 161–179.  
[2]Jain, R.K. (2005). Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science 307, 58–62.  
[3] Aly-Khan,A., Lalani,A., Haocheng, L.i., Daniel,Y.C ., Wood, L., Austin, K., Georg,A., Bjarnason, H.S., Kollmannsberger, A.K., Sébastien, J., Hotte, M., Piotr Czaykowski, M., Neil R.,Soulières, D., Venner,P., North, S ., Naveen S.B.(2018). Le sunitinib de première intention ou le pazopanib dans le carcinome rénal métastatique: l'expérience canadienne.11,112-117.  
[4]Bracarda, S., Bamias A., Casper, J., Negrier, S., Sella,A., Michael, D., Staehler. (2018). Optimizing axitinib treatment selection following first-line sunitinib in metastatic renal cell carcinoma.36.P6.  
[5] Imberty,A., Hardman,K.D., Carver,J.P.,Perez, S.(1991). Molecular of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavaline A, Glyco Biology, 1, 631–642.