

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Salah Bounider Constantine3

Faculté De Médecine De Constantine

Département De Pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme Docteur en Pharmacie

Thème

**Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de
la tyrosine kinase a dual action anti-EGFR et
anti-VEGFR en vue d'une application
anticancéreuse**

Réalisé et présenté par :

AIMEUR Dorsaf /KRITER Rania

Sous la direction de :

Dr. Amina Allaoua

Jury d'évaluation :

Pr. Lalaouna A. Professeur en Chimie analytique (UV3)

Président

Dr. Mecheri I. MAHU en Toxicologie (UV3)

Examinatrice

Année universitaire : 2023/2024

Tables des matières

Liste des Abréviations	ix
Liste des Annexes	xi
Liste des Tableaux.....	xii
Liste des Figures	xiv
Introduction	1
Recherche bibliographique	
Chapitre I: Cancer et tyrosine kinase.....	3
I. Cancer :	4
I.1. Définition du cancer :.....	4
I.2. Caractéristiques du cancer :.....	4
I.3. Les phases du cancer :.....	5
I.4. Physiopathologie du cancer :	5
II. Signalisation cellulaire et cancer :	6
II.1. Définition :.....	6
II.2. Aperçus sur la signalisation cellulaire et cancer :.....	7
III. Traitement du cancer :	7
III.1. Généralités sur le traitement cancéreux :.....	7
III.2. Thérapies ciblées :	8
VI. Tyrosine kinase :	9
VI.1. Généralités :.....	9
VI.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).....	10
VI.3. Pharmacocinétique des ITK :	10
VI.4. Mécanisme d'action des ITK :	11
VI.5. Les inhibiteurs multi kinase :	11
VI.6. Exemple des Inhibiteurs tyrosine kinase :.....	11
Chapitre II: EGFR et VEGFR.....	13
I. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR):	14
I.1. Généralités:.....	14
I.2. Définition du VEGF :.....	14
I.3. Biologie du VEGFR :.....	15
I.3.1. Généralité :.....	15
I.3.2. VEGFR1 / VEGFR2 et mécanisme d'activation par le VEGF :.....	15
I.4. Implication du VEGFR dans la pathologie cancéreuse :	16
I.5. La stratégie thérapeutique ciblée sur le VEGFR :.....	17
II. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).....	18
II.1. Généralités :	18
II.2. EGF :	18
II.3. Biologie du récepteur EGFR :	19
II.3.1. Structure et fonction :	19
II.3.2. Le rôle des voies de signalisations médiées par EGFR :	19
III. Implication d'EGFR dans la pathologie cancéreuse :	20
IV. La stratégie thérapeutique ciblée contre l'EGFR:	21

V. Inhibition combinée des voies de signalisation du VEGFR et de l'EGFR dans le traitement du CPNPC :	21
Chapitre III: le criblage virtuel	24
I. Processus general et developpement du medicament :	23
II. Le criblage virtuel :	23
II.1. Définition :	23
II.2. Les approches du criblage virtuel :	24
II.2.1.Méthode « structure-based » :	24
II.2.2. Méthode « ligand-based » :	24
III. Le docking moleculaire :	26
III.1. Définition:.....	26
III.2. Approches de docking moléculaire :	27
III.2.1. Approche de complémentarité de structure :	27
III.2.2. Approche de simulation :	27
III.3. Types de docking moléculaire:.....	27
III.3.1. Docking moléculaire rigide :	27
III.3.2. Docking moléculaire flexible :	28
III.3.3. Docking moléculaire semi-flexible :	28
III.4. Outils du docking moléculaire :	28
III.4.1. Récepteur :	28
III.4.2. Ligands :	29
III.4.3. Logiciels de docking moléculaire:.....	29
Partie pratique	
Objectif	33
I. Matériels :.....	32
I.1. Microordinateur :	32
I.2. Programmes informatiques :	32
I.2.1.Biovia Discovery Studio 2024 :	32
I.2.2. Avogadro :.....	32
I.2.3. Auto-Dock :.....	33
I.2.4. Auto-Dock vina:.....	33
I.2.5. Open Babel :.....	34
I.2.6. Excel:.....	34
I.3. Serveurs online:.....	35
I.3.1. Swiss-ADME:	35
I.3.2. PreADME /Tox :.....	35
I.4. Banques de données :	35
I.4.1. Protein Data Bank « PDB » :	35
I.4.2. PubChem :	35
II. Méthodes :.....	36
II.1. Docking moléculaire :.....	36
II.1.1. Préparation du récepteur et ligand :	36
II.1.2. Recherche des similaires :	38

II.1.3. Criblage virtuel de la collection des similaires :	38
II.1.4. Analyse visuelle :	39
II.2. Filtrage ADME/TOX :	39
II.3. Tests de fiabilité du protocole de docking utilisant l'AutoDock Vina :	41
II.3.1. Analyse visuelle :	41
II.3.2. Le coefficient de corrélation :	41
Résultats et discussions :	Erreur ! Signet non défini.
I. Tests de fiabilité du protocole de docking utilisant l'AutoDock Vina :	43
I.1. L'analyse visuelle :	43
I.2. Le coefficient de corrélation (r) :	46
II. Docking moléculaire :	49
II.1. Choix du complexe :	49
II.2. Recherche bibliographique de la molécule de référence inhibitrice à dual action anti-VEGFR et anti-EGFR :	52
II.3. Criblage virtuel de la collection des similaires au Vandétanib :	52
II.4. Etude d'interaction des meilleurs inhibiteurs pour chaque récepteur à tyrosine kinase :	58
II.4.1. Interaction avec EGFR:	588
II.4.2. Interaction avec VEGFR:	776
III. Résultat filtrage ADME/Tox :	932
III.1. Propriétés physico-chimiques :	943
III.2. Propriétés pharmacocinétiques :	965
III.3. Toxicité:	976
Conclusion et perspective :	97
Bibliographie	
Annexes	
Résumé	

Résumé :

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu de l'organisme, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. Le développement de thérapies anticancéreuses efficaces est un défi majeur. L'inhibition des récepteurs VEGFR et EGFR est prometteuse pour contrer la prolifération cellulaire et la progression tumorale. La combinaison de ces inhibiteurs peut surmonter la résistance tumorale. La conception de nouveaux inhibiteurs double action via le criblage virtuel offre une approche innovante pour des thérapies plus efficaces.

L'objectif principal de cette étude est de concevoir in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase (TK) présentant une double action inhibitrice contre les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) et les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), comme des traitements potentiels contre le cancer.

L'objectif principal de cette étude est de proposer de nouveaux inhibiteurs capables de cibler à la fois le VEGFR et l'EGFR, offrant ainsi une approche thérapeutique plus efficace et potentiellement moins sujette à la résistance acquise par rapport aux inhibiteurs mono-spécifiques.

En utilisant le logiciel de docking moléculaire Autodockvina, nous avons analysé une série de 113 molécules structurellement similaires au Vandetanib (notre molécule de référence), extraites de la base de données PubChem, nous avons évalué leur potentiel d'inhibition vis-à-vis du site actif de la VEGFR (3wze) et l'EGFR (4WKQ) simultanément. Parmi celles-ci, seules neuf molécules parmi les meilleurs analogues ont été choisies comme meilleurs inhibiteurs à double action anti-VEGFR et anti-EGFR. Ainsi, le classement de ses molécules permet de favoriser 4 composés n°5 : CID164122008, n°1 : CID164122011, n°2 : CID164122010, n°3 : CID163639812 présentant les meilleurs scores à la fois pour l'inhibition de l'EGFR et du VEGFR. De plus, une évaluation conforme aux critères de Lipinski et Veber, ainsi que des tests de solubilité dans l'eau, de synthèse accessible, de paramètres pharmacocinétiques et de toxicité potentielle, ont suggéré des propriétés ADME/tox favorables pour ces nouvelles molécules.

Mots clés : Cancer, VEGFR, EGFR, Dual action, Vandetanib, Criblage virtuel, Docking moléculaire.

Abstract

Cancer is a disease characterized by abnormal cell proliferation within the body's tissues, with some cells able to migrate and form metastases. Developing effective anticancer therapies is a major challenge. Inhibiting VEGFR and EGFR receptors shows promise in combating cell proliferation and tumor progression. Combining these inhibitors can overcome tumor resistance. Designing new dual-action inhibitors through virtual screening offers an innovative approach for more effective therapies. The main aim of this study is to design *in silico* new tyrosine kinase (TK) inhibitors with dual inhibitory action against vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) as potential cancer treatments. Using molecular docking software Autodock Vina, we analyzed a series of 113 molecules structurally similar to Vandetanib (our reference molecule), extracted from the PubChem database. We evaluated their inhibition potential against the active site of both VEGFR (3wze) and EGFR (4WKQ) simultaneously. Among these, only nine molecules among the best analogs were chosen as the top dual-action anti-VEGFR and anti-EGFR inhibitors. Thus, ranking these molecules favored four compounds: n°5 : CID164122008, n°1 : CID164122011, n°2 : CID164122010, n°3 : CID163639812, showing the best scores for both EGFR and VEGFR inhibition. Additionally, evaluation based on Lipinski and Veber criteria, as well as tests for water solubility, accessibility to synthesis, pharmacokinetic parameters, and potential toxicity, suggested favorable ADME/tox properties for these new molecules.

Keywords: Cancer, VEGFR, EGFR, Dual action, Vandetanib, Virtual screening, Molecular docking.

ملخص

السرطان هو مرض يتميز بتكاثر غير طبيعي للخلايا داخل أنسجة الجسم، مع قدرة بعض الخلايا على الهجرة وتشكيل النقائل. يمثل تطوير علاجات فعالة مضادة للسرطان تحديًا كبيرًا. يُظهر تثبيط مستقبلات VEGFR و EGFR نتائج واعدة في مكافحة تكاثر الخلايا وتطور الورم. الجمع بين هذه المثبطات يمكن أن يتغلب على مقاومة الورم. إن تصميم مثبطات جديدة مزدوجة المفعول من خلال الفحص الافتراضي يوفر نهجًا مبتكرًا لعلاجات أكثر فعالية. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تصميم مثبطات التيروسينكيناز (TK) السيليكو الجديدة ذات العمل المثبط المزدوج ضد مستقبل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGFR) ومستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) كعلاجات محتملة للسرطان.

باستخدام برنامج الالتحام الجزيئي Autodock Vina، قمنا بتحليل سلسلة من 113 جزيئًا تشبه هيكلًا Vandetanib (الجزيء المرجعي لدينا)، المستخرجة من قاعدة بيانات PubChem. قمنا بتقييم إمكانات تثبيطهم ضد الموقع النشط لكل من VEGFR (3wze) و EGFR (4WKQ) في وقت واحد. ومن بين هذه الجزيئات، تم اختيار تسعة جزيئات فقط من بين أفضل النظريات كأفضل مثبطات ثنائية المفعول مضادة لـ VEGFR ومضادة EGFR. وبالتالي، فإن ترتيب هذه الجزيئات يفضل أربعة مركبات: CID164122008، و CID164122011، و CID164122010، و CID163639812، مما يوضح أفضل الدرجات لتثبيط EGFR و VEGFR. بالإضافة إلى ذلك، فإن التقييم بناءً على معايير ليبينسكيوفير، بالإضافة إلى اختبارات قابلية الذوبان في الماء، وإمكانية الوصول إلى التوليف، ومعلومات الحركية الدوائية، والسمية المحتملة، اقترح خصائص ADME/tox مواتية لهذه الجزيئات الجديدة.

الكلمات المفتاحية: السرطان، VEGFR، EGFR، الفعل المزدوج، فانديتانيب، الفحص الافتراضي، الالتحام الجزيئي.