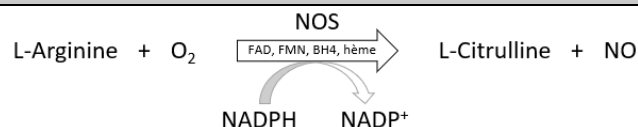


UE 1 : PHARMACOLOGIE – NO

BIOSYNTHESE



NOS : NO-synthase
FAD : Flavine Adénine Dinucléotide
FMN: Flavine MonoNucléotide
TBH4 : Tétrahydro Bioptérine

LES ISOFORMES DE NOS

CONSTITUTIVES	INDUCTIBLES
- En réponse à une stimulation physiologique - Calcium-calmoduline dépendantes - Libération rapide et brève de petites quantités de NO (pmoles) NOS 1 : neuronale $\Rightarrow$ NT, très soluble NOS 3 : endothéliale $\Rightarrow$ EDRF membranaire	- Induite - Calcium-calmoduline <u>indépendante</u> - Libération tardive et longue de grandes quantités de NO (nmoles) NOS 2 : macrophage $\Rightarrow$ Bactéricide, tumoricide, très soluble

OUTILS PHARMACOLOGIQUES

- Inhibiteurs non sélectifs des NOS** : analogues de la L-Arginine comme L-NAME
 - Inhibiteurs préférentiels** : 7-nitro-indazole (NOS 1), aminoguanidine (NOS 2)
- Inhibiteur endogène ADMA (Asymmetric DiMethylArginine)** : Donneurs de NO : dérivés nitrés (Trinitrine), Souris « KO » : NOS 1^{-/-}, NOS 2^{-/-}, NOS 3^{-/-}

RÔLES DU NO

	Rôle physiologique	Rôle pathologique	
		Production excessive	Production insuffisante
CARDIOVASCULAIRE Vaisseaux Plaquettes	Régulation PA Diminution de l'agrégation	Hypotension (sepsis)	Thrombose
IMMUNITAIRE Macrophages Leucocytes Neutrophiles	Défense de l'hôte	Sepsis Pathologies inflammatoires	Déficit immunitaire
NERVEUX SNA SNC	NT NT, PLT	Excitotoxicité	Dysfonctionnement érectile

NO ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES			
NO INHALÉ	DONNEURS DE NO = apport exogène	POTENTIALISATEUR DES EFFETS	INHIBITION DE LA PRODUCTION
Traitement HTAP associée au SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu)	- Nitroprussiate de sodium – NITRIATE : hypotenseur puissant, d'action rapide, contrôlée (chirurgie) - Dérivés nitrés : traitement angor - Trinitrine – TRINITRINE - Isosorbide dinitrate - RISORDAN	Sildénafil = IPDE5 : inhibiteur phosphodiesterase de type 5 PDE5 : corps caverneux +++ - Traitement de la dysfonction érectile : Sildénafil – VIAGRA, Avanafil - SPEDRA - Traitement de l'HTAP : Sildénafil – REVATIO	Pathologies avec surproduction de NO : - Réaction inflammatoire - Sepsis - Maladies neurodégénératives