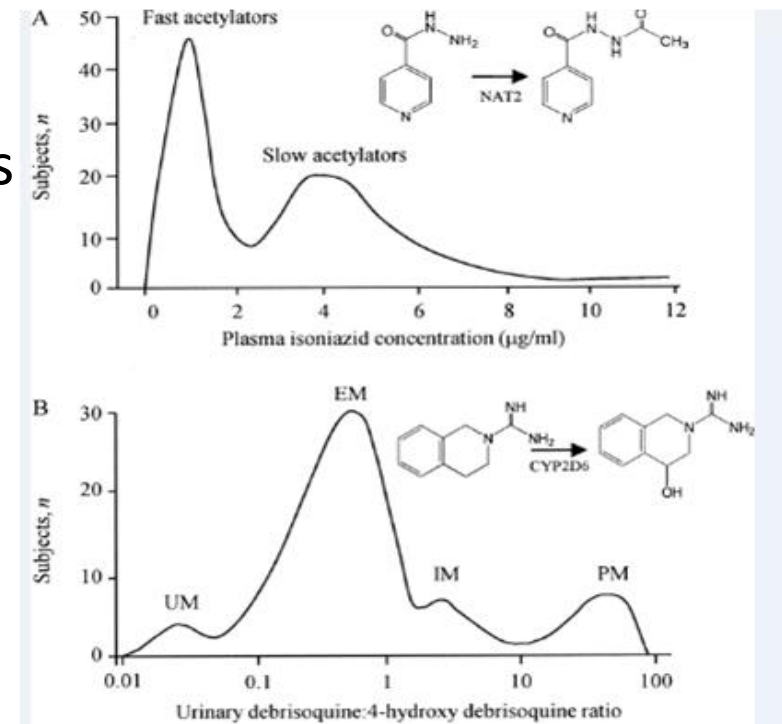


Université de Jijel
Faculté SNV
Département de Biologie moléculaire et
cellulaire

Pharmacologie-toxicogenetique

Master I : Sciences Pharmacologiques
Dr. Lahouel Asma



II Facteur génétique

Polymorphisme

1/ Pharmacogénétique

*La pharmacogénétique s'intéresse aux variations des effets d'un médicament (réponse pharmacologique) dues à des **facteurs génétiques**.*

La pharmacogénétique étudie l'effet du **patrimoine génétique et de ses polymorphismes** sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des xénobiotiques.

Facteur génétique ?

Variation génétique ?

Polymorphisme ?

-Une particularité du monde vivant est la variabilité des phénotypes individuels. A l'intérieur d'une espèce, il n'existe pas 2 individus ayant exactement les mêmes caractéristiques phénotypiques.

-Les variations du phénotype sont dues pour partie à des facteurs environnementaux (alimentation, climat,,etc) et pour partie à des différences entre les génotypes individuels, **transmissibles** à la **descendance**. Dans la plupart des cas, ces deux causes de variation interagissent fortement (= ***interactions génotype-environnement***), et il est difficile de mesurer leur part relative dans la variation phénotypique globale.

-la variabilité d'origine génétique présente dans les **populations** est désignée sous le nom **polymorphisme**.

Définition historique (Forde, 1940)

*il y a polymorphisme si dans une même **population** coexistent pour un caractère donné plusieurs formes phénotypiques discontinues, déterminées génétiquement, et dont la plus fréquente ne représente pas plus d'une certaine fraction de la population totale, fixée à 95 ou 99%. La population est alors qualifiée de polymorphe.*

Définition actuelle

*Il y a polymorphisme si dans une même population une **portion codante ou non codante d'ADN** présente une variation de séquence correspondant à plusieurs **formes alléliques** dont la plus fréquente ne représente pas plus d'une certaine fraction de la population totale, fixée à 95 ou 99%*

Population : Ensemble des individus de la même espèce qui ont la possibilité d'interagir entre eux au moment de la reproduction. La notion de population fait donc appel à des critères d'ordre spatiaux temporels et génétiques

Allèles : Différentes formes que peut prendre un même gène. Ils occupent la même position (locus) sur les chromosomes homologues.

Locus : Emplacement précis et invariant d'un gène sur un chromosome. Son pluriel est « **Loci** ».

-Dans une population, un gène est dit **polymorphe** s' il existe au moins deux **allèles** à une fréquence égale ou supérieure à 1 % ou 5% .

Si la fréquence de la variation est moins qu'1% dans la population on parle du variant au lieu du polymorphisme.

-Dans une population, un gène est dit **cryptopolymorphe** (cryptopolymorphisme) s'il existe au moins deux **allèles** à une fréquence inférieurs à 1%.

-Dans une population, un gène est dit **monomorphe** s'il ne présente aucune variabilité (un seul allèle présent dans la population).

La variabilité d'un **caractère** est déterminée génétiquement lorsqu'elle est due, au moins en partie, à la présence de plusieurs formes alléliques dans la population.

Caractère monogénique: la variation phénotypique est due à la variation d'un seul gène (caractère mendélien).

Caractère polygénique: la variabilité phénotypique est déterminée par plusieurs gènes ayant chacun plusieurs allèles.

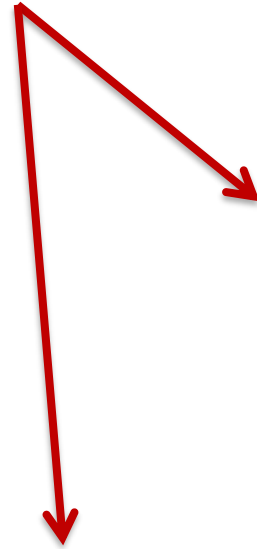
Sources du polymorphisme

Principalement le polymorphisme est dû à cause des **mutations transmissibles** d'ADN.

Mutations

Le terme « mutation » désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène ou du chromosome. On parle aussi de « variant ».

Mutations

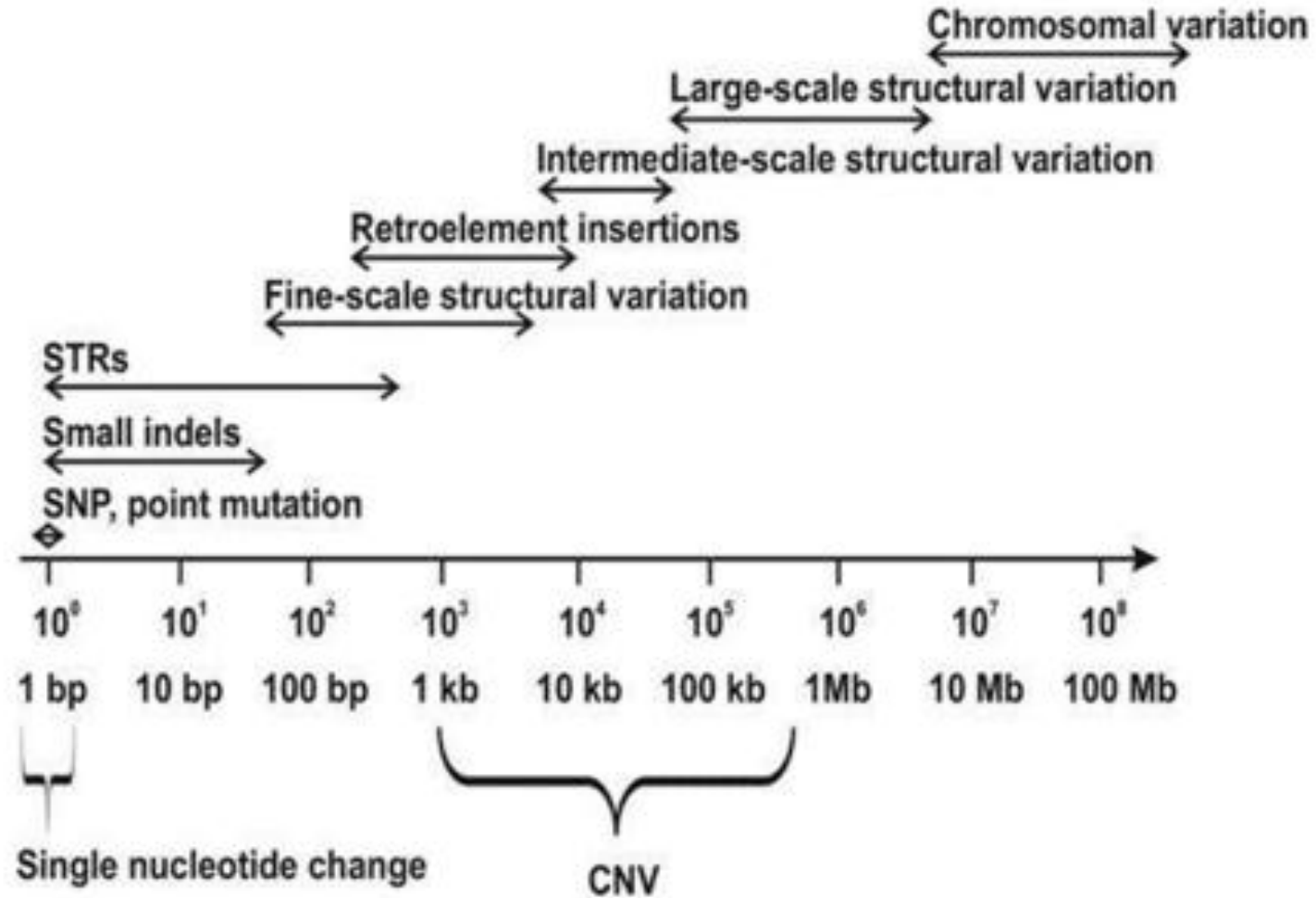


Mutation somatique: Une mutation apparue dans une cellule somatique d'un tissu est appelée « mutation somatique » ou « mutation acquise. Les mutations somatiques peuvent être à l'origine d'un clone cellulaire porteur de cette mutation, ne touchant qu'un seul ou quelques tissus, mais ne sont en revanche pas transmissibles à la descendance. Les mutations somatiques pathogènes sont notamment impliquées dans la formation de cellules tumorales.

Mutations constitutionnelles : (source du polymorphisme)

Lorsqu'une mutation est présente ou survient avant la fécondation (soit nouvellement apparue, soit transmise de génération en génération), ou survient lors des premières divisions du zygote (donc nouvellement apparue), on parle de « mutation constitutionnelle ». Une mutation constitutionnelle sera présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu, et également dans ses cellules germinales, donc transmissible à la descendance. Certaines mutations surviennent lors de la méiose dans une cellule germinale, au niveau d'un gamète parental, et sont appelées « mutations germinales ». Les mutations germinales seront donc forcément présentes de façon « constitutionnelle » chez l'individu issu de ce gamète, qui sera donc porteur d'une mutation « de novo » ou « néomutation », non présente dans les cellules somatiques du parent qui lui a transmis cette mutation.

Type de polymorphisme (niveau moléculaire)



Type de polymorphisme (niveau moléculaire)

Différents types de polymorphismes ont été caractérisés, parmi lesquels les plus importants:

- Les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)

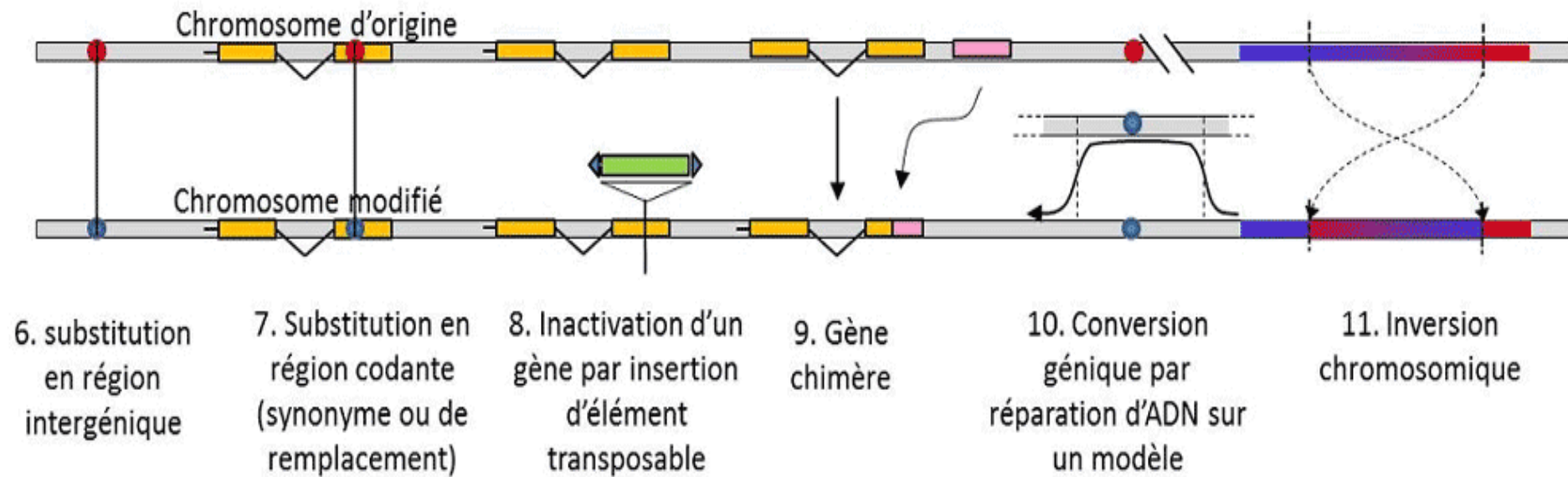
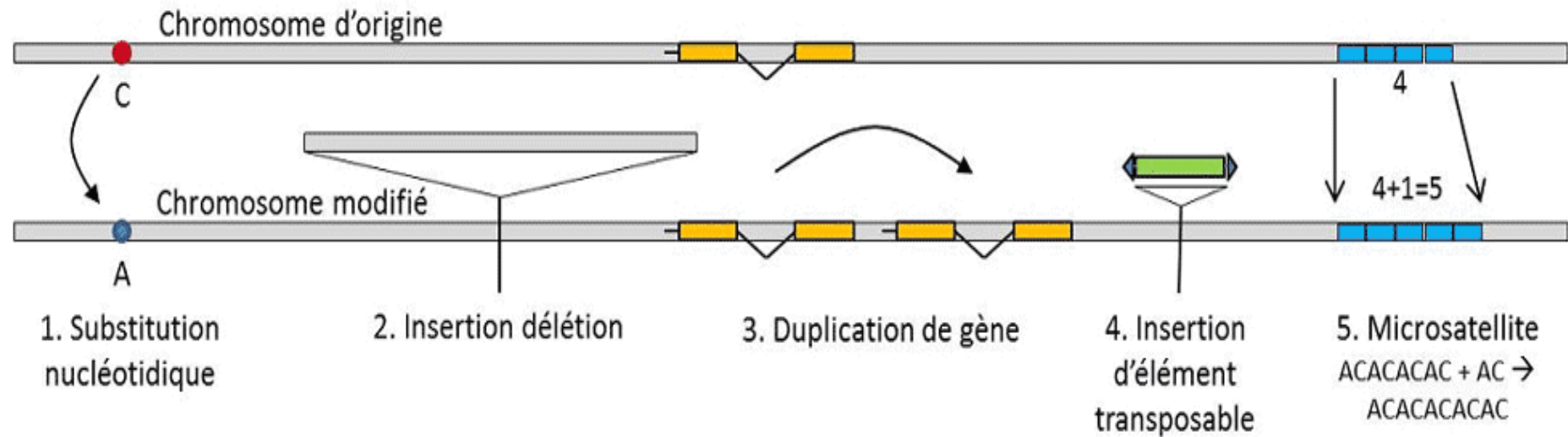
Il s'agit de polymorphismes de substitution au niveau d'un nucléotide (variation de séquence ponctuelle). Les SNPs sont très nombreux ($>10^7$ par génome humain) et répartis dans tout le génome (environ 1 SNP tous les 300 pb), référencés dans la base de données dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>).

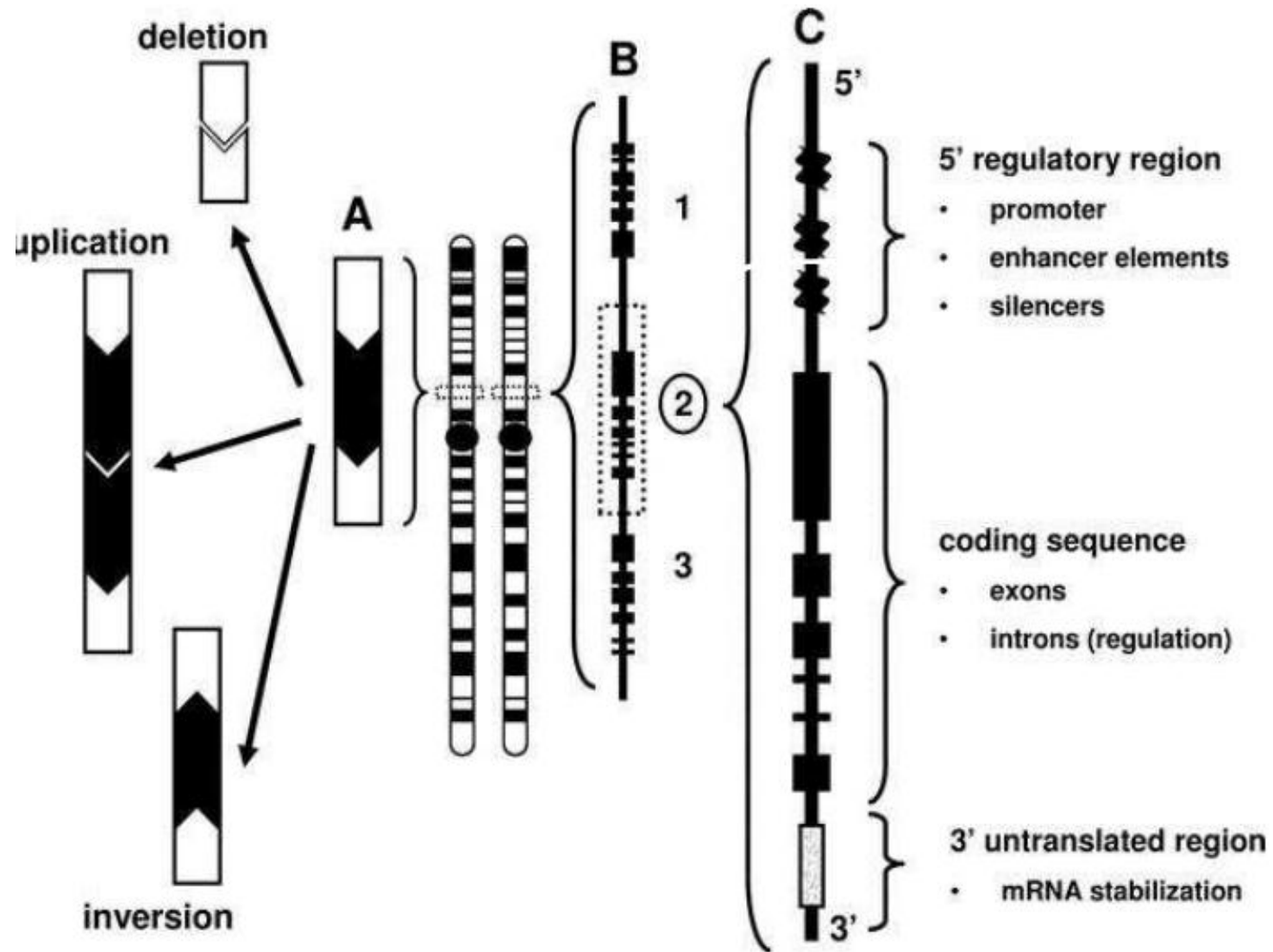
-Les Indels (Insertion-Deletion Polymorphism) : Insertion ou délétion de quelques bases nucléotidiques.

Les CNVs (Copy Number Variations):

Il s'agit de variation du nombre d'exemplaires de grands segments génomiques (perte ou gain de fragments de quelques kb à plusieurs Mb). A ce jour, des CNVs ont été identifiés dans environ 15% du génome humain .

Les CNVs sont référencés dans la base de données Database for Genomic Variants : (<http://projects.tcag.ca/variation/> ; avec plus de 65000 CNVs différents rapportés à ce jour).







--AACGTCCA **G** TCCCATG--- allele 1
--AACGTCCA **A** TCCCATG--- allele 2



Single nucleotide change

missense mutation
silent mutation

Coding

Non-coding

Non-synonymous

Synonymous

Promoter

Splicing

Silent

Missense

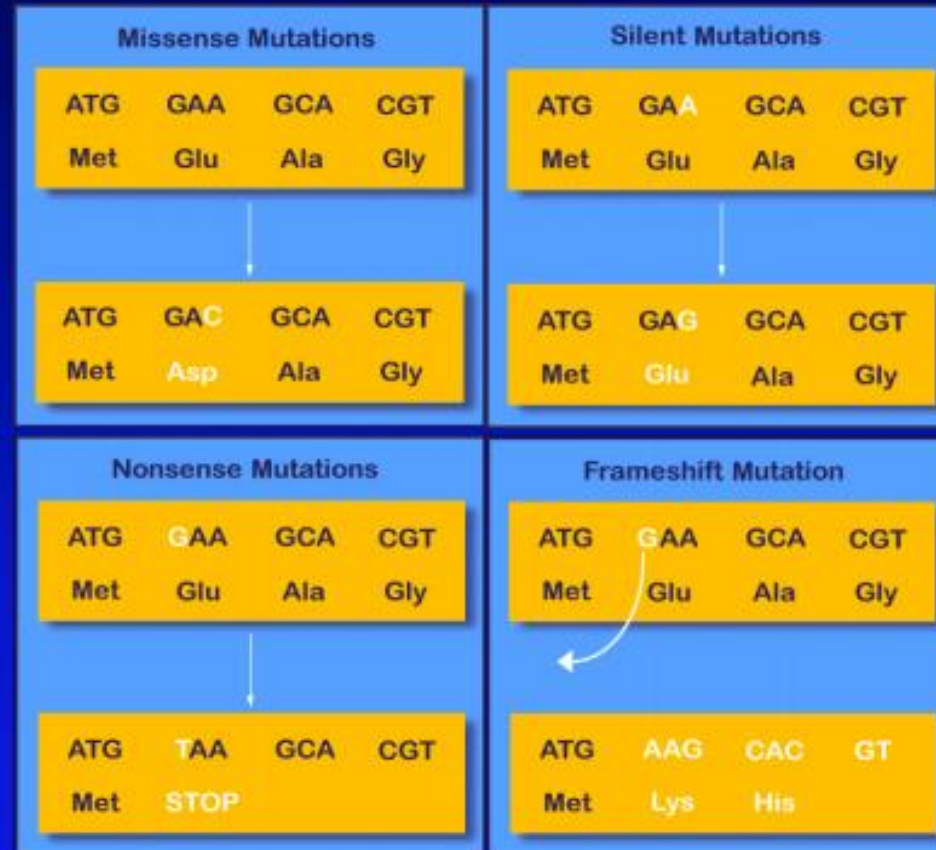
Nonsense

Silent

Splicing

Mutations in the Genome

- One in every 1200 bases may be different in any two humans. This variation, which is called a *polymorphism*, is largely responsible for differences between how humans respond to drugs. Several types of mutations are associated with these variations:



L'effet des mutation sur la protéines peut être qualitative ou quantitatif ;


- Variation génétique affectant la fonction de la protéine.
- Variation génétique affectant le taux d'expression de la protéine.

Les gènes impliqués dans le contrôle de la réponse pharmacologique présentent comme la majorité des gènes des polymorphisme

Variabilité des gènes liées à:

-Pharmacocinétique.

-Pharmacodynamie.



Cause de la variation de la réponse pharmacologique liée au facteur génétique