

Suite; Polymorphisme de CYP450

- ***Polymorphisme des CYP450 impliqués dans le métabolisme des médicaments (voir tableau 3 doc supplémentaire 1; Functional pharmacogenetics/genomics of humancytochromes P450 involved in drug biotransformation)***

Phénotype correspondant au polymorphisme des Cyp450

***Metaboliseur lent:**

deux allèles nuls

***Metaboliseur intermédiaire:**

Hétérozygote / un allèle fonctionnel 'normal' et un allèle nul ou partiellement défectif. (codominance)

Homozygote/ deux allèles partiellement défectifs.

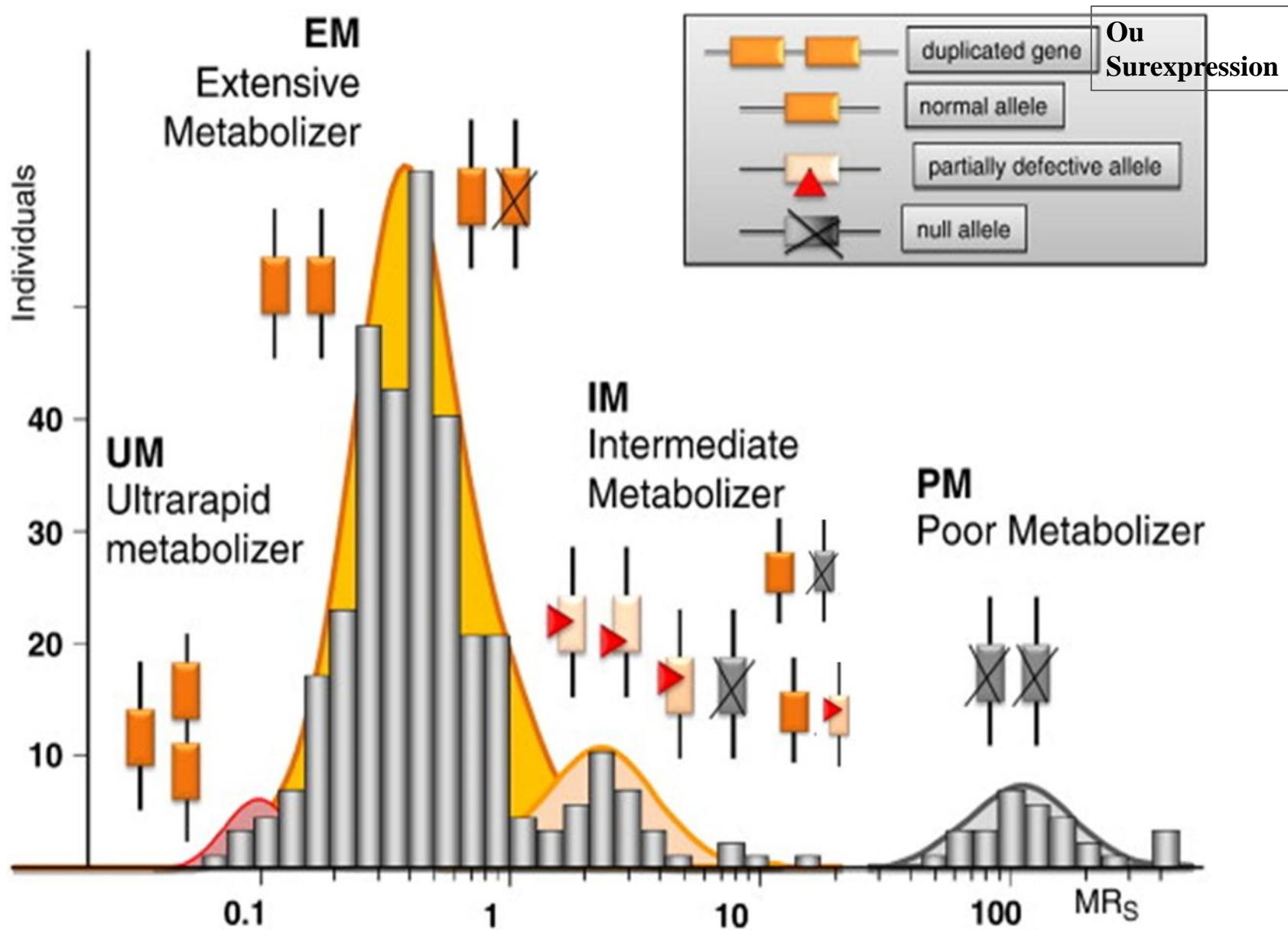
***Metaboliseur rapide (normal):**

Homozygote/ deux allèles fonctionnels.

Hétérozygote/ un allèle fonctionnel et un allèle défectif ou nul(dominance de l'allele normal)

***Metaboliseur ultrarapide:**

duplication du gène. / induction de l'expression et ou de l'activité enzymatique.



Conséquences sur la réponse pharmacologique

Drug	Slow metabolizer phenotype	Fast metabolizer phenotype
Prodrug, needs metabolism to work (eg. codeine is metabolized by CYP 2D6 to morphine)	Poor efficacy Possible accumulation of prodrug	Good efficacy, rapid effect Risque de toxicité
Active drug, inactivated by metabolism (example is omeprazole)	Good efficacy Risque de toxicité Accumulation of active drug can produce adverse reactions May need lower dose	Poor efficacy Need greater dose or slow release formulation

***Polymorphisme des gènes impliqués dans les voies d'induction des Cyp450.**

Certains, mais pas tous les CYP sont inductibles. Ex; Les CYP1A1, CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4 humains sont connus pour être inductibles. Un polymorphisme qui touche les voies d'induction des gènes CYP450 est susceptible d' altérer par conséquent le degré d'expression de ces gènes.

EX.,

Les variants PXR 8118C→T et 10719A→G diminuent l'induction de CYP3A4.

Table 1 Nuclear receptors that play a major role in regulating P450s or other human DMEs

Receptor or regulator	Prototype inducers	P450s regulated
CAR (NR1I3)	Phenobarbital 5 β -pregnane 3,2-dione	CYP2A6; CYP2B6; CYP2C9; CYP3A4; CYP2C19
FXR (NR1H4)	Bile acids	CYP7A1 (<i>downregulated</i>)
GR (NR3C1)	Dexamethasone	CYP3A4? CYP2B6? CYP2C8/9? CYP2C19? CYP1A1 (induction suppressed)
LXR α (NR1H3)	Oxysterols	CYP7A1; CYP3A4; CYP2B6
PPAR α (NR1C1)	Clofibrate; statins	CYP4A
PXR (NR1I2)	PCN; rifampin; hyperforin	CYP2A6; CYP3A4; CYP3A5; CYP3A7; CYP2B6; CYP2C9; CYP2C19; CYP1A1; CYP1A2
RAR α (NR1B1)	All- <i>trans</i> retinoic acid	CYP26A1
VDR (NR1I1)	1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$	CYP3A4; CYP2B6 CYP2C9; CYP24
AHR	2,3,7,8-TCDD 3-methylcholanthrene β -naphthoflavone	CYP1A1; CYP1A2; CYP1B1; CYP2S1
Nrf2r	Phenolic antioxidants	