

**Polymorphisme des enzymes de
métabolisme phase II,**

Exemple; NAT2

Enzymes de metabolisme phase II

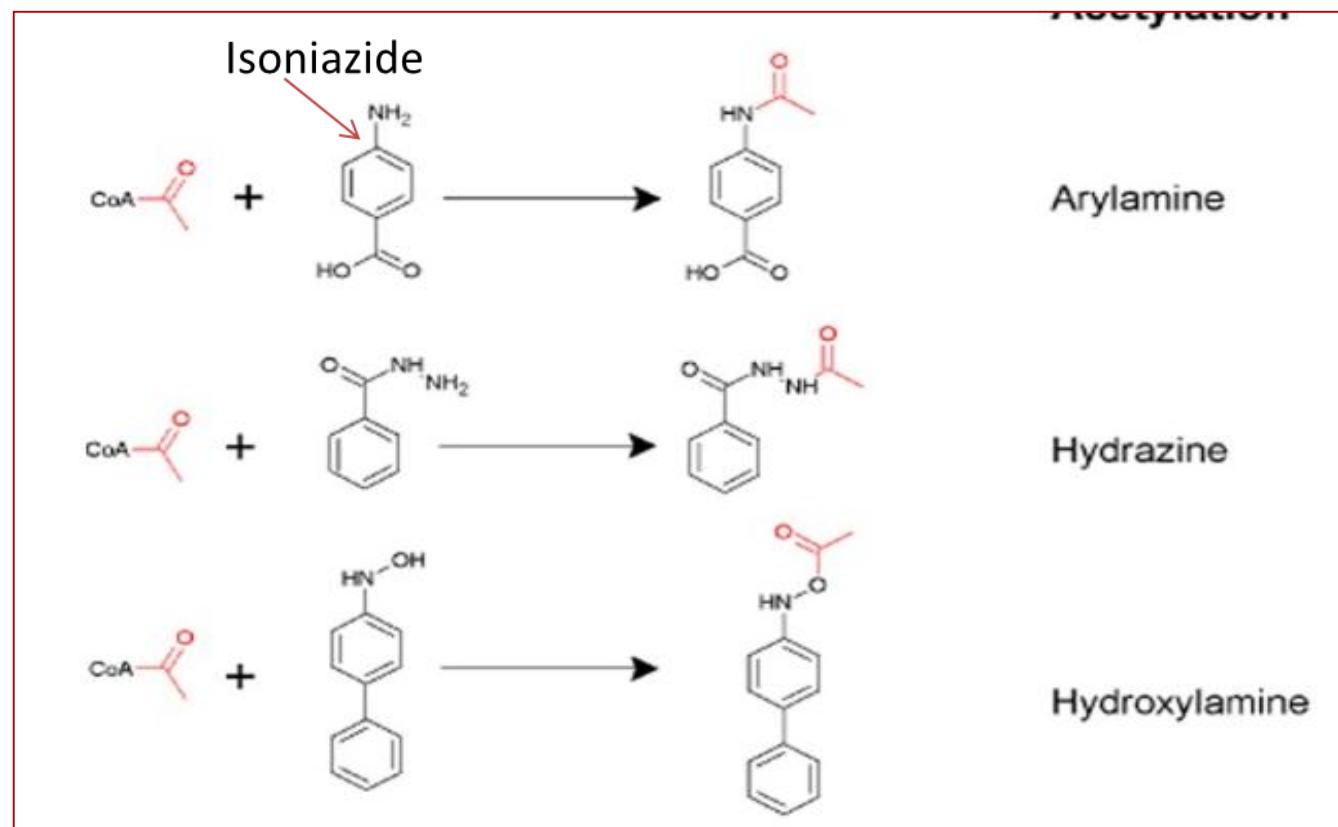
La phase II de metabolisme comporte les réactions de conjugaison, soit par l'acide glucuronique (glucurononoconjugaision catalysée par UDP-glucuronyl-transférases), la glycine (glycoconjugaision), soit par le sulfate (sulfococonjugaision catalysée par des sulfotransférases) ou encore l'acétaire (acétylation catalysée par des N-acétyl transférases **NAT**) et le glutathion (catalysée par la glutathione S transférase **GST**).



Le polymorphisme des genes qui codent pour ces enzymes et les genes liés à la regulation de leur expression affecte par consequent la phase II du metabolisme des xenobiotiques /medicaments

Polymorphisme de Arylamine N acetyltransferase (NAT)

- *Chez l'être humain ils existent 2 gènes de NAT (NAT1 et NAT2) localisés au niveau de chromosome 8.
- *NAT 2 s'exprime majoritairement dans le foie et les intestins alors que NAT1 s'exprime dans différents organes.
- *Les enzymes NAT1 et NAT2 se localisent au niveau du cytosol .
- *catalysent le transfert de l'acétate de l'acetylcoA au substrat (xenobiotique de type arylamine et hydrazine).



*NAT1 et NAT2 sont hautement polymorphes, à ce jour, 28 allèles NAT1 et 88 allèles NAT2 ont été rapportés.

*jouent un rôle important dans la variabilité de la réponse aux médicaments.

*parmi les premiers gènes étudiés par la pharmacogénétique.

Table 2 Main amino acid substitutions in Human NAT1 and NAT2 resulting in decrease in activity

<i>NAT2</i>	Mutation	Amino acid
<i>NAT1</i>	C190T	Arg64Trp
	G191A	Arg64Gln
	T341C	Ile114Thr
	G364A	Asp122Asn
	A434C	Gln145Pro
	G499A	Glu167Lys
	G590A	Arg197Gln
	A803G	Lys268Arg
	G857A	Gly286Gln
	C97T	Arg33Stop
	C190T	Arg64Trp
	C559T	Arg187Stop
	G560A	Arg187Gln
	A752T	Asp251Val

Further information on all alleles is available on <http://louisville.edu/medschool/pharmacology/NAT.html>

NAT1 * 4 et NAT2 * 4 sont les allèles de référence (ou "wildtype") pour les gènes respectifs, et la plupart des allèles variants diffèrent de ceux-ci par un ou plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples (SNP).

Phenotype de l'activité des NAT

- *Metaboliseur rapide (normal): homozygote, les 2 copies du gène sur les 2 chromosome sont fonctionnelles.*
- *Metaboliseur intermédiaire: hétérozygote, porte un allèle normal et un allèle altéré.*
- *Metaboliseur lents: homozygote, les 2 copies du gène sur les 2 chromosomes sont altérées.*

In Vivo Acetylation Activity in Individuals with Different NAT2 Genotypes

Genotype	Cascorbi et al. (1995)
NAT2*4/*5A	85 (11)
NAT2*4/*5B	64 (107)
NAT2*4/*5C	78 (14)
NAT2*4/*6A	66 (77)
NAT2*4/*7B	48 (7)
NAT2*4/*14B	59 (1)
NAT2*4***14	—
NAT2*5A/5A	12 (2)
NAT2*5A/*5B	16 (16)
NAT2*5A/*5C	20 (3)
NAT2*5A/*6A	11 (4)
NAT2*5A/*7B	9 (1)
NAT2*5A***14	—
NAT2*5B/*5B	16 (78)
NAT2*5B/*5C	18 (14)
NAT2*5B/*6A	13 (118)
NAT2*5B/*7B	6 (1)
NAT2*5B/*13	9 (5)
NAT2*5C/*5C	12 (2)
NAT2*5C/*6A	11 (13)
NAT2*6A/*6A	11 (46)
NAT2*6A/*7B	8 (6)
NAT2*6A/*13	11 (8)
NAT2*13/*13	9 (1)

*The numbers in this table are the relative activity of the mutant genotypes, expressed as a percentage of the activity of the wild-type **NAT2*4/*4** genotype (100% activity). Between brackets are the number of individuals with the corresponding genotype.

Implication sur la réponse pharmacologique aux médicaments

*Risque de toxicité chez les acétyleurs lents, lié à l'exposition prolongée au médicament ou à ses métabolites toxiques, (**métabolites hautement électrophiles de la phase I**).

Ex,

Isoniazide ; (antituberculeux hépatotoxique), métabolisé par NAT2 en acetylhydrazine et hydrazine.

La toxicité hépatique de l'isoniazide provient de médicament lui-même et de ses métabolites, y compris l'acétylhydrazine, l'hydrazine et l'ammoniac.

Les acétyleurs lents NAT2 ont une exposition accrue à l'isoniazide et à l'hydrazine par rapport aux acétyleurs rapides.

Le profil d'acétyleur lent NAT2 est donc associé à un risque accru d'hépatotoxicité / lésion hépatique / hépatite induite par le traitement par rapport aux acétyleurs rapides ou intermédiaires

Autres medicaments métabolisés par NAT2,

**Sulfamethoxazole*: anti infectieux

**Hydralazine*: est un vasodilatateur utilisé pour traiter l'hypertension.

* *Sulfasalazine*: Anti-inflammatoire.

Polymorphisme de NAT et le risque du cancer

*En raison de leur rôle dans l'activation ou la désactivation des xénobiotiques, les enzymes NAT1 et NAT2 ont été impliquées dans les voies de la cancérogenèse chimique. Les polymorphismes dans les gènes NAT1 et NAT2 ont donc été étudiés pour une association avec le risque du cancer. les résultats sont encore contradictoires, probablement en raison de la nature complexe de l'étiologie la pathogenèse du cancer