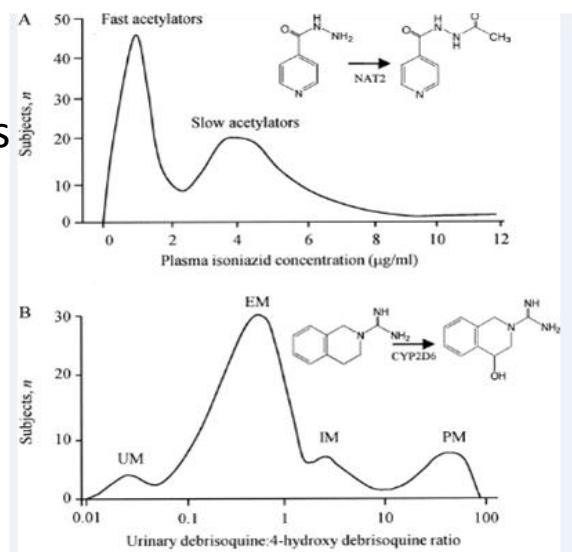


Université de Jijel  
Faculté SNV  
Département de Biologie moléculaire et  
cellulaire

## Pharmacologie-toxicogénétique

Master I : Sciences Pharmacologiques  
Dr. Lahouel Asma



## Polymorphisme des transporteurs *Solute carrier transporters (SLC)*

## \*SLC (*Solute carrier transporters*)

Diffusion passive facilitée ou transport actif secondaire

Plus de 300 SLC transporteurs, répartis en 52 familles

- Transporteurs d’ions
  - $\text{Na}^+$  •  $\text{Ca}^+$  •  $\text{H}^+$
- Transporteurs de nutriments et métabolites
  - Glucose • Acides aminés • Neurotransmetteurs • ...
- **Transporteurs de xénobiotiques**
  - 8 familles de SLC

## *SLC transporteurs des xénobiotiques*

- SLC10 .....Sodium/taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)
- SLC15 .....peptide transporters (PEPTs)
- SLC16 .....monocarboxylate transporters (MCTs)
- **SCL21 (SLCOs)..... organic anion transporter protein (OATPs)**
- **SLC22 .... SLC22 family of organic cation and anion**  
transporters (OCTs et OATs)
  
- SLC28 (CNT/nucléosides)
- SLC29 (ENT/nucléosides)
- SLC47 .....multidrug and toxin extrusion transporters (MATEs)

## SCL21 ou SLCOs (OATPs)

\***11 OATP humaines**, codées par les gènes SLCO (SCL21), sont des protéines membranaires impliquées surtout dans **l'absorption/distribution/ élimination** (ATP indépendante) des molécules organiques de grande taille (habituellement > 300 Da).

\*Les substrats de ces transporteurs sont principalement des anions organiques, cependant les OATP sont également capable de transporter les molécules non chargées, zwitterionic et les molécules chargées positivement.

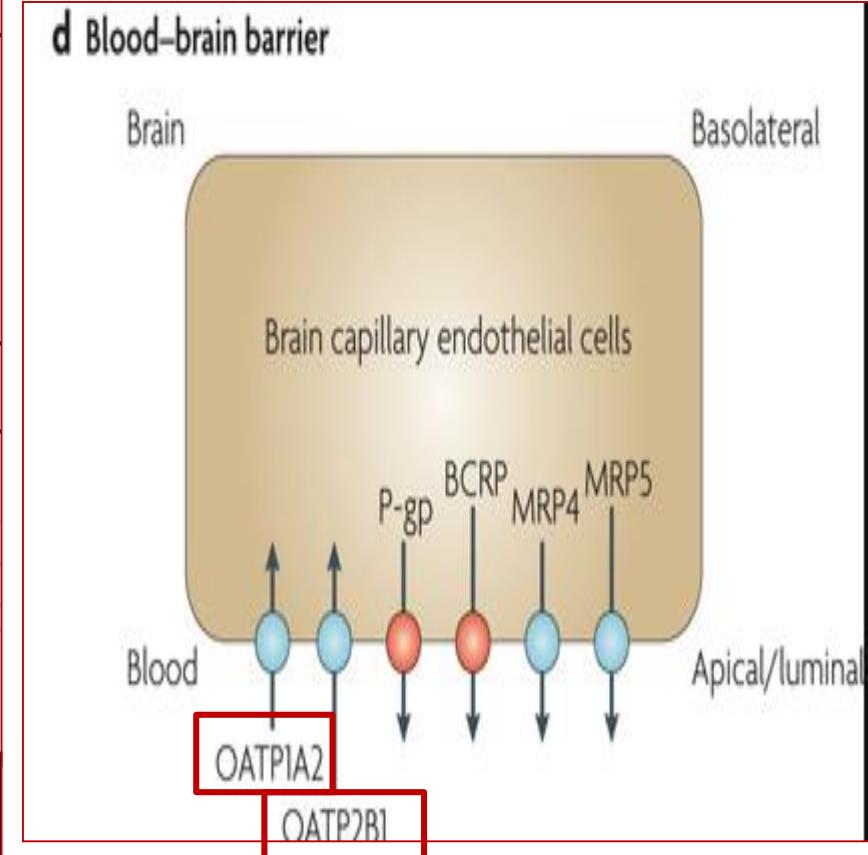
Parmi les substrats endogènes des OATP figurent les acides biliaires, la bilirubine, les eicosanoïdes, les prostaglandines, les hormones et leurs dérivés sulfatés et glucuronés.

De nombreux OATP reconnaissent également **des xenobiotiques** tels que les statines, les glycosides cardiaques, les antidiabétiques, les immunosuppresseurs, les antibiotiques, les antiviraux (par exemple les inhibiteurs de la protéase du VIH) et les médicaments anticancéreux.

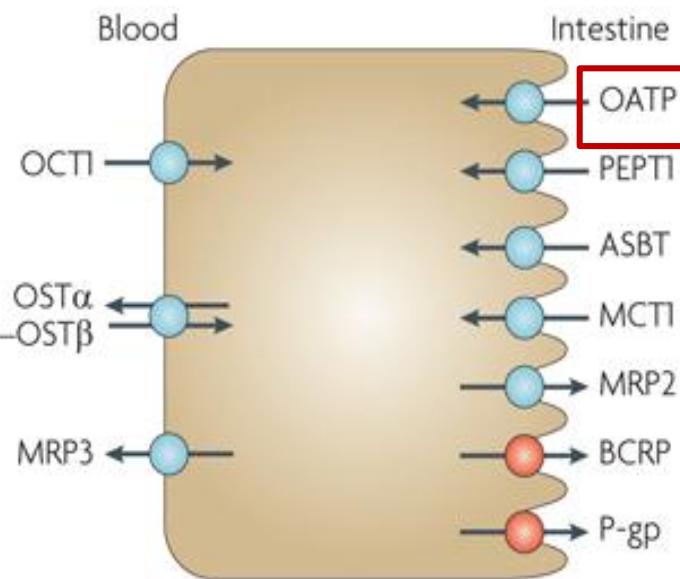
\*Les quatre OATP dont on sait qu'ils ont un impact majeur sur le devenir in vivo des médicaments (cinétique) sont les **OATP 1A2, OATP 1B1, OATP 1B3 et OATP 2B1**

\*Exprimés au niveau des tissus barrières et les organes détoxifiants ,

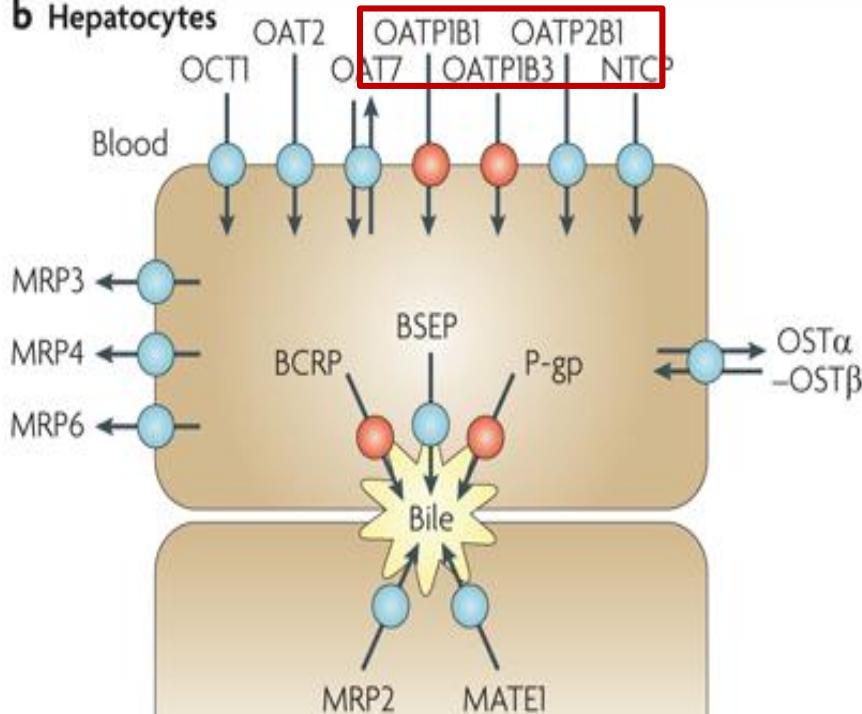
OATP	normal expression	
		localization
<b>1A2</b>	ubiquitous: <b>BBB</b> [104,157] eye (retina) [35,40] intestine [33] <b>kidney (distal tubule)</b> [104] <b>liver (cholangiocytes)</b> [104] <b>neurons</b> [35]	apical
<b>1B1</b>	<b>liver (hepatocytes)</b> [128]	basolateral (sinusoidal)
<b>1B3</b>	<b>liver (hepatocytes)</b> [123] <b>pancreas</b> (Langerhans islets) [163]	basolateral (sinusoidal)
<b>2B1</b>	ubiquitous: <b>BBB</b> [157] intestine [34] <b>liver (hepatocytes)</b> [111] <b>skeletal muscle</b> [82]	apical (enterocytes) basolateral (hepatocytes)



**a Intestinal epithelia**



**b Hepatocytes**



\*Les OATP hépatiques **1B3 et 1B1** jouent un rôle clé dans **la clairance hépatique** des médicaments, des acides biliaires et de la bilirubine.

\***OATP2B1** est également exprimé au niveau du foie. Cependant, la contribution exacte de ce transporteur à la clairance hépatique n'est pas encore élucidée.

\* **OATP2B1** est l'OATP le plus abondamment exprimé dans l'intestin et l'expression de ce transporteur du côté apical des entérocytes a été confirmée, suggérant que l'OATP2B1 l'OATP dominant impliqué dans **l'absorption des médicaments et un déterminant important de la disponibilité orale des médicaments.**

\*En outre, les concentrations cérébraux et musculaires des médicaments peuvent être affecter par **OATP1A2** et **OATP2B1**.

# Polymorphisme des SLCO (SLC21)

*Liste des SNP SLCO les plus fréquents modifiant la pharmacocinétique in vivo*

Gene	dbSNP ID	allele	mutant allele frequency (%)			nucleotide change	aa change	functional consequences	
			Caucasian	Afro-American	Asian			<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
SLCO1A2	rs10841795	*2	13-16	2-4	<1	c.38T>C	I13T	increased $^3\text{H}$ -MTX and $^3\text{H}$ -EIS uptake [31] unaltered $^3\text{H}$ -EIS transport [104]	increased AUC of methotrexate [36]
	rs3764043		2	9	17	c.361G>A	promoter region		increased imatinib clearance [105]
SLCO1B1	rs2306283	*1b	30-45	72-83	59-86	c.388A>G	N130D	unaltered transport function [174]	decreased AUC of repaglinide, ezetimibe and simvastatin acid [92,93] no alteration in statin response [96]
	rs4149056	*5	8-20	1-8	8-16	c.521T>C	V174A	decreased function [86]	increased AUC of statins, sartans, torsemide, lopinavir, fexofenadine and tacrolimus [5,87,88]
		*15	16-25	2-16	12	c.388A>G, c.521T>C	N130D + V174A	decreased function [174]	increased plasma levels of pravastatin and simvastatin [95,97] and increased risk of rifampin-induced liver injury [175]

SLCO1B3	rs4149117		65-80	<50%	75-86	c.334T>G	S112A	unaltered transport function [59,98]	increased the clearance of imatinib [100]
	rs7311358		81-84	<50%	64-81	c.699G>A	M233I	unaltered transport function [59,98]	decreased docetaxel clearance [99]
		*1	>70%		>70%	c.334G, c.699A	S112A + M233I	decreased function [59,98]	better survival in prostate cancer [59]
	rs11045585		14	22	18	IVS12- 5676A>G	intronic		increased AUC of docetaxel and telmisartan [99]
SLCO2B1	rs12422149		8-14	13	37	c.935G>A	R312Q		increased survival in prostate cancer [103] decreased AUC of montelukast [176]
	rs2306168	*3	3	19	31	c.1457C>T	S486F	decreased transport of <sup>3</sup> H-ES [101]	increased AUC of a beta blocker celiprolol [5]

**SLCO1B1**: Compte tenu de son rôle reconnu dans le transport hépatique, les conséquences pharmacologiques de polymorphisme particulièrement les SNP de SLCO1B1 ont fait l'objet de recherches approfondies.

Le variant 521T> C (allèle \* 5) est fréquent, entraîne une diminution de l'activité de l'OATP1B1, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de divers substrats d'OATP1B1, y compris les médicaments utilisés dans le traitement d' hypercholestérolémie (**statines**), hypertension (olmesartan), diabète (atrasentan), maladies cardiovasculaire (torsémide), VIH (lopénavir), cancer (SN-38), allergies (fexofénadine).

Par conséquent , les taux plasmatiques élevés de ces médicaments peuvent augmenter le risque de toxicité.

**Ex,** OATP1B1\*5 , OATP1B1\*15 ont récemment été associés à des myopathies induites par la simvastatine (**statine**)

**Table 4. Pharmacokinetic parameters for orally administered pravastatin (single dose of 10 mg) in Japanese subjects with various genotypes of *SLCO1B1***

Genotype	Polymorphism (amino acid variation)			Subject (No.)	Pharmacokinetic parameters				
	130	151	174		AUC (ng·h/mL)	CL <sub>tot</sub> (L·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	CL <sub>renal</sub> (L·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	CL <sub>extra-renal</sub> (L·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	k <sub>t</sub> (h <sup>-1</sup> )
<i>SLCO1B1</i> *1a/*1a	Asn/Asn	Asn/Asn	Val/Val	2	60.5	2.66	0.44	2.22	0.171
<i>SLCO1B1</i> *1a/*1b	Asn/Asp	Asn/Asn	Val/Val	4	47.2	1.95	0.51	1.45	0.279
<i>SLCO1B1</i> *1b/*1b	Asp/Asp	Asn/Asn	Val/Val	4	44.2	2.39	0.38	2.01	0.312
<i>SLCO1B1</i> *1b/*15	Asp/Asp	Asn/Asn	Val/Ala	9	62.1	1.57*	0.46	1.11*	0.255
<i>SLCO1B1</i> *15/*15	Asp/Asp	Asn/Asn	Ala/Ala	1	111.8	0.79	0.51	0.28	0.212
<i>SLCO1B1</i> *1b/*16	Asn/Asp	Asn/Ser	Val/Val	2	60.0	2.55	0.43	2.12	0.260

AUC: area under the plasma concentration-time curve; CL: clearance.

CL<sub>extra-renal</sub> was obtained by subtracting CL<sub>renal</sub> from CL<sub>tot</sub>. \*: Statistically significant compared to values obtained from subjects with *OATP*\*1b/\*1b genotype.

Table is modified from Nishizato *et al.*<sup>37)</sup>

## SCL22 (OAT/ OCT/ OCTNs)

La famille des gènes SLC22 humaine contient plus de 13 membres qui codent pour des :

- transporteurs de cations organiques (OCT)*,
- transporteurs d'anions organiques (OAT)*
- transporteurs de zwitterions (OCTN)*.

Ils participent à l'absorption intestinale et à l'excrétion hépatique et rénale des médicaments/ xénobiotiques et des composés endogènes et remplissent des fonctions homéostatiques dans le cerveau et le cœur.

Les substrats endogènes importants comprennent les neurotransmetteurs monoamine, la l-carnitine, l' $\alpha$ -cétoglutarate, l'AMPc, le cGMP, les prostaglandines et l'urate.

## *\*Transporteurs de cations organiques (OCT)*

Les OCTs codés par la sous familles **SLC22A(1,2,3)** , assurent le transport d'une large gamme de petits cations organiques structurellement divers (<400 Da) y compris les médicaments EX, a metformine et procainamide, et les toxines Ex, Aflatoxine  $\beta$ .

Trois isoformes , **OCT1, OCT2 et OCT3** sont identifiées chez l'homme.

**OCT1:** est principalement exprimé sur la membrane sinusoïdale (basolaterale) des hépatocytes. De ce fait, OCT 1 intervient dans **la distribution et/ou excréition hépatique** de nombreux médicaments cationiques.

**OCT2:** est principalement exprimé sur la membrane basolatérale des tubules proximaux du rein. OCT2 intervient dans la première étape de **l'excrétion rénale** de nombreux médicaments comme cimétidine (antiallergique) , oxaliplatine (antinéoplasique ) lamuvudine (antiviral) metformine (antidiabétique).

Ce transporteur intervient également à la **réabsorption rénale** de la choline ou d'autres substrats cations organiques dans le tube proximal. Dans le cerveau , OCT2 facilite le transport (**distribution**) des médicaments tels que l'amantadine et la mémantine à travers la barrière hématoencéphalique.

**OCT3** est exprimé dans de nombreux tissus, y compris le placenta, le cœur, le foie et les muscles squelettiques. L'OCT3 humain est impliqué dans la **distribution** des cations organiques dans le cerveau, le cœur et le foie. Il participe aussi à **l'excrétion biliaire**.

Gene	Protein	Tissue distribution	Polarity	Representative drug substrates
<b>OCT family</b>				
SLC22A1	OCT1	Liver Less degree in intestine, kidney, brain, retina....	BL	Metformin, cisplatin, oxaliplatin, imatinib, procainamide, citalopram, cimetidine, quinidine, verapamil, acyclovir
SLC22A2	OCT2	Kidney Less degree in intestine, lung, placenta, thymus, brain..	BL	Metformin, cisplatin, oxaliplatin, imatinib, procainamide, citalopram, cimetidine, quinidine, amantadine
SLC22A3	OCT3	Brain, liver, kidney, heart, muscle, placenta, and blood vessels	BL	Cimetidine, agmatine, adefovir, catecholamines

## *Polymorphisme des SLC22A (OCT)*

Un certain nombre de SNP **non synonymes** ont été identifiés dans le SLC22A1 (codant pour OCT1) et SLC22A2 (codant pour OCT2).

certains d'entre eux ont démontré une fonction de transport altérée  
**(principalement diminuée )**

Concernant le SLC22A3 (codant pour OCT3), plusieurs SNP **synonymes** ont été identifiés, mais leur conséquence fonctionnelle est encore inconnue.

Allele variant	Polymorphism/ substitution	Allele frequency (%) <sup>a</sup>			Functional effects <sup>b</sup>
		Caucasian	Asian	African	
<b>SLC22A1 (OCT1)</b>					
I4C>T	S14F	0	0	3.1	↓Transport of metformin but ↑transport of MPP
480C>G	G160L	0.65	8.6–13.0	0.5	No alteration
I022C>T	P341L	0	16	8.2	↓Transport of MPP but not metformin
I201G>A	G401S	1.1	0	0.7	↓Transport activity
I222A>G	M408V	60	74–81	74	No alteration
I256delATG	M420del	18	0	2.9	↓Transport of metformin but not MPP
I393G>A	G465R	4	0	0	↓Transport activity
<b>SLC22A2 (OCT2)</b>					
596C>T	T199I	0	1	0	↓Transport activity
602C>T	T201M	0	1.3–2.0	0	↓Transport activity
808G>T	A270S	16	14–17	11	↓Transport activity
I198C>T	R400C	0	0	1.5	↓Transport activity
I294A>C	K432Q	0	0	1	↓Transport activity

*Les polymorphismes fonctionnels des OCT peuvent affecter la pharmacocinétique des médicament et de ce fait affecter leur réponse pharmacologique.*

Ex; **Metformine**: médicament antidiabétique oral (diabète 2).

\*La metformine est éliminée principalement par **excrétion rénale via l' OCT 2.**

\*La diminution de l'activité de transporteur OCT2 entraînerait une **diminution de la clairance rénale** de ce médicament.

*Des rapports en cliniques indiquent que les homozygotes pour le variant **270S de SLCA22 (OCT2)** à faible activité ont une clairance rénale faible et une concentration plasmatique plus élevée de metformine par rapport au homozygotes pour le variant actif (Wild type) (**270A**).*

\*Le site d'action de Metformine est au **niveau hépatique** / transportée par l' **OCT1**

\*La diminution de l'activité de transporteur OCT1 entraînerait une diminution de la concentration hépatique de la metformine, induisant ainsi un risque d' **inefficacité**

*les variants de SLCA1 (OCT1) à faible fonction, y compris R61C, G401S, M420del, et G465R ont été associés à une à une diminution de l'effet hypoglycémiant de la metformine et une augmentation de sa clairance rénale.*

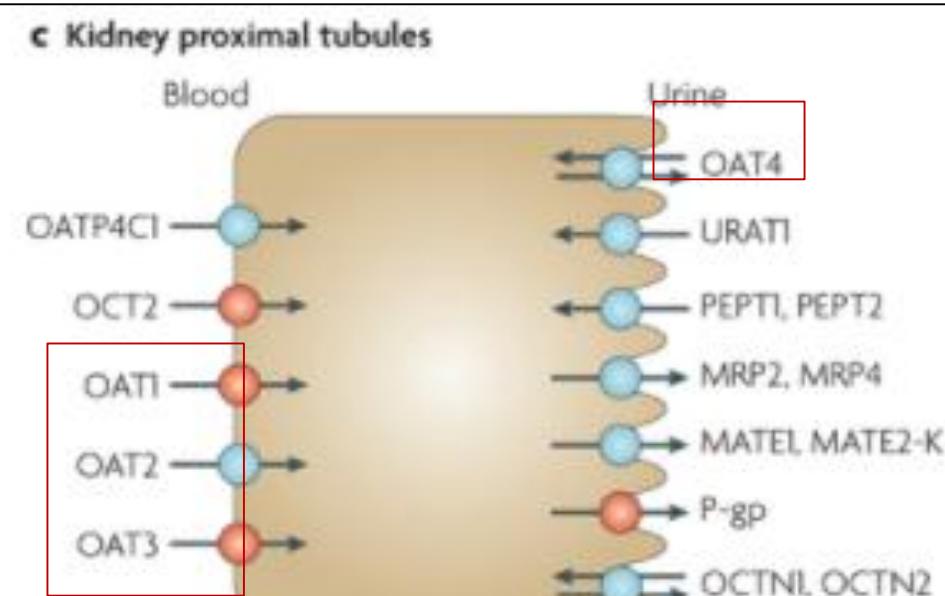
## \**Transporteurs d'anions organiques (ONT)*

\*Les OAT appartiennent à la famille SLC22 qui assure le transport d'une large gamme. Ils interagissent généralement avec des substrats hydrophiles de petite taille (MW <400-500 Da)

\*Au moins six membres de l'OAT (OAT1-6) ont été identifiés chez l'être humain codés par la sous famille **SLC22A (6-11)**. Les plus importants sont OAT1-4

\*Exprimés au niveau de différents organes , principalement dans **les reins.**

**OAT1-3** localisés à la membrane basolatérale du tubule proximal rénal assurant **l'influx** des substrats dans les cellules tubulaires proximales, tandis que **OAT4** se localise au pôle apical du tubule proximal, assure **l'efflux** et la **sécrétion** des substrats dans l'urine.



*Ainsi, ces transporteurs sont responsables du déplacement des substrats médicamenteux du sang vers l'urine.*

*Ainsi, le polymorphisme des gènes codant pour les OAT peuvent contribuer à la variabilité interindividuelle de la clairance rénale des médicaments.*

Les substrats d'OAT comprennent de nombreux médicaments anioniques cliniquement importants, tels que les antibiotiques  $\beta$ -lactames, les diurétiques, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, les médicaments antiviraux et les agents anticancéreux.

Gene	Protein	Tissue distribution	Polarity	Representative drug substrates
<b>OAT family</b>				
SLC22A6	OAT1	Kidney, brain	BL	Methotrexate, salicylate, antiviral agents (eg, acyclovir)
SLC22A7	OAT2	Liver, kidney	BL	Methotrexate, salicylate, tetracyclines
SLC22A8	OAT3	Kidney, brain, muscle	BL	Methotrexate, antiviral agents (eg, acyclovir), cimetidine, pravastatin, salicylate
SLC22A11	OAT4	Kidney, placenta	AP	Methotrexate, cimetidine, salicylate, tetracyclines

## **Polymorphisme des SLC22A (OAT)**

*Les polymorphismes fonctionnels des OAT peuvent affecter la pharmacocinétique des médicaments particulièrement, (clairance rénale) et de ce fait affecter leur réponse pharmacologique.*

\*des polymorphismes ont été rapportés dans la région codante et la région régulatrice 5 ', de SLC22A6 (codant OAT1), SLC22A7 (codant OAT2), SLC22A8 (codant OAT3), et le gène SLC22A11 (codant OAT4 ; certains d'entre eux ont entraîné une altération de l'activité de ces transporteurs.

Allele variant	Polymorphism/ substitution	Allele frequency (%) <sup>a</sup>			Functional effects <sup>b</sup>		
		Caucasian	Asian	African			
<b>OAT</b>							
<b>SLC22A6 (OAT1)</b>							
20T>C	L7P		<1				
149G>A	R50H				↑Transport activity		
1361G>A	R454Q	0	0	<1	↓Transport activity		
<b>SLC22A8 (OAT3)</b>							
523A>G	I175V				Unknown		
829C>T	R277W				↓Transport activity		