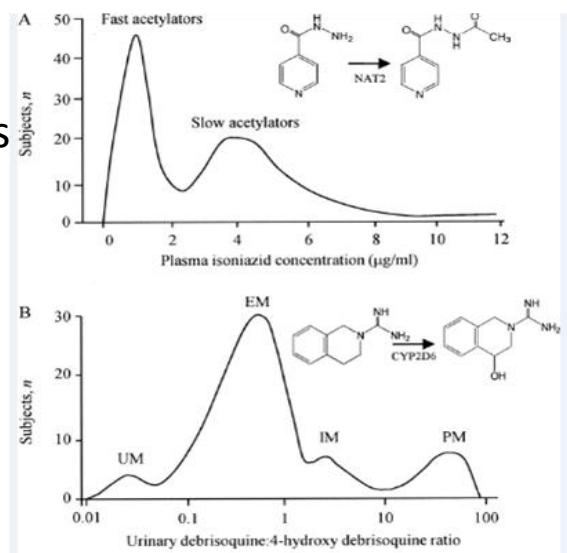


Université de Jijel
Faculté SNV
Département de Biologie moléculaire et
cellulaire

Pharmacologie-toxicogénétique

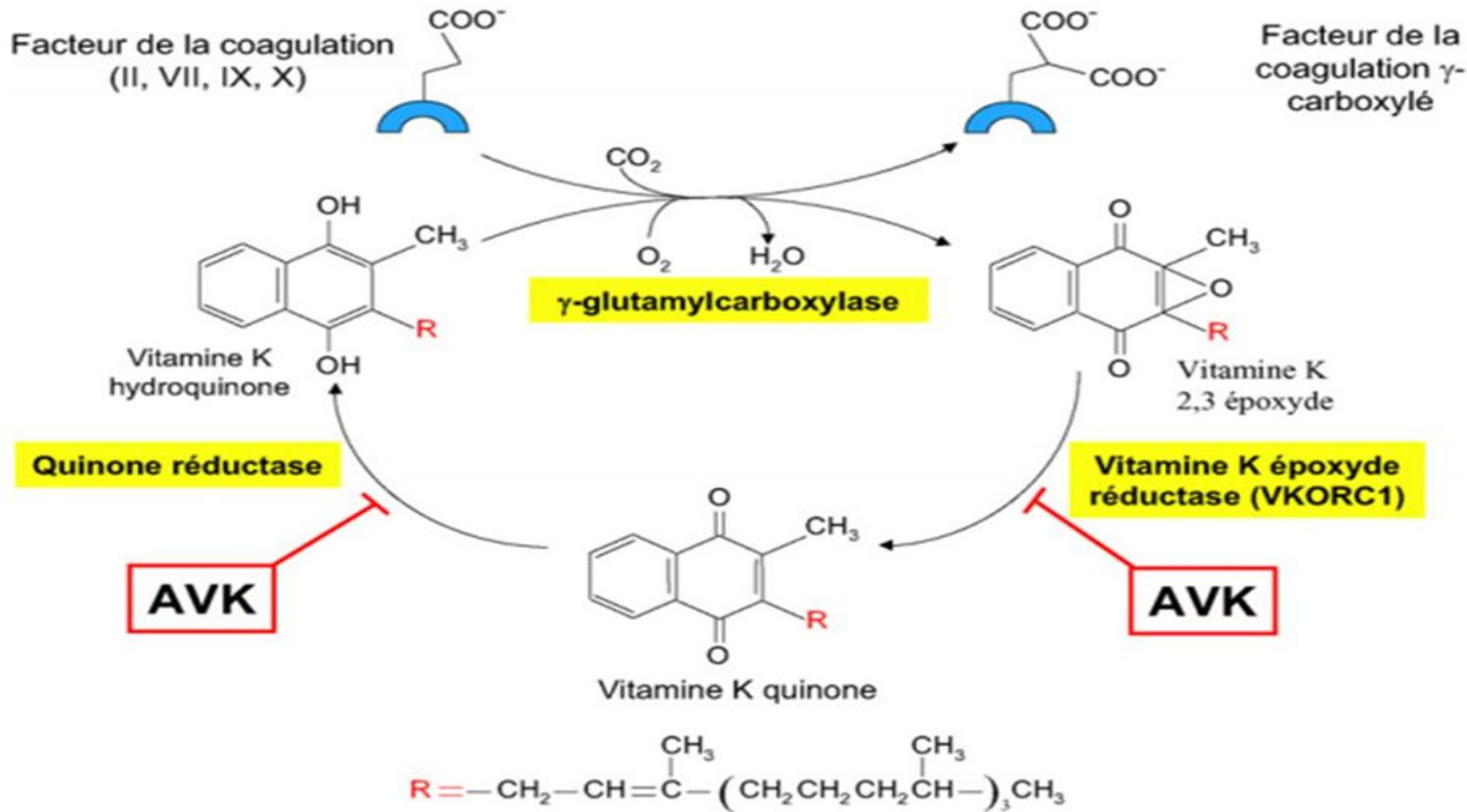
Master I : Sciences Pharmacologiques
Dr. Lahouel Asma



**Polymorphisme des gènes qui codent pour des cibles médicamenteuses enzymatiques*

**L'ENZYME De VITAMINE K EPOXIDE REDUCTASE (VKORC1)*

- Enzyme de réduction de la vitamine K oxydée (régénération de la vitamine K).
- Fait avec la vitamine K carboxylase le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K.
- La vitamine K carboxylase elle-même catalyse la carboxylation de certains résidus glutamate des facteurs procoagulants (facteur II, VII, IX et X) induisant alors, leur activation.



Cycle de la vitamine K : rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK.

La vitamine K est le co-substrat de la γ -glutamylcarboxylase qui, en l'utilisant, la transforme en époxyde. La fonction de la VKORC1 est de recycler la vitamine K sous forme réduite pour la rendre à nouveau disponible pour l'étape de γ -carboxylation nécessaire à l'activation des facteurs de la coagulation essentiels pour l'hémostase.

En bloquant VKORC1 les AVK tels que la warfarine interrompent le cycle de la vitamine K, empêchant la régénération de la forme réduite et inhibant consécutivement la γ -carboxylation des facteurs vitamine K dépendants

Le VKORC1 est la cible de la famille des anticoagulants anti-vitamine K tel que la Warfarin ce qui le fait un potentiel pharmacogène pharmacodynamique.

***Polymorphisme de gène VKORC1**

- est localisé sur le bras court du chromosome 16
- Le gène VKORC1 localisé sur le bras court du chromosome 16 (16p11.2), et comportant trois exons code pour une protéine membranaire de 163 acides aminés, et exprimé dans la plus part des tissus.
- Plusieurs polymorphismes ont été identifiés :

***Polymorphisme de d'hypersensibilité EX;**

- La SNP (**1639G>A**) au niveau de la région promotrice du gène VKORC1 altère le site de liaison du facteur de transcription, conduisant à une expression réduite. (*L'activité transcriptionnelle du promoteur muté est diminuée ; 40% de baisse*)
- Ce variant est alors associé à une **hypersensibilité** au AVK.
- En conséquence, les patients débutant un traitement par un AVK ex (Warfarin) qui sont des porteurs du variant **-1639A** nécessitent des doses initiales et d'entretien plus **Faible** que celles des porteurs **-1639G**.

**Polymorphisme d'hypo-sensibilité (résistance):*

- Des mutations faux-sens **rares** dans VKORC1 ont été associé à une résistance à la réponse pharmacologique aux AVK.
- Parmi ces mutation : Val29Leu, Val45Ala, Arg58Gly, Val66Met et Leu128Arg
- L'enzyme mutée est moins sensible à l'inhibition par la warfarine, ce qui peut être à l'origine de la résistance au traitement anticoagulant.
- Les patients exprimant ce type de résistance nécessitent des doses élevée des AVK.

Trois niveau de maintenance des doses de warfarine basées sur les génotypes CYP2C9 et VKORC1, adaptées par la FDA.

<i>VKORC1</i>	<i>CYP2C9</i>					
	<i>*1/*1</i>	<i>*1/*2</i>	<i>*1/*3</i>	<i>*2/*2</i>	<i>*2/*3</i>	<i>*3/*3</i>
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

*polymorphisme des gènes codants pour des cibles médicamenteuses, récepteurs

*Les récepteurs beta-adrénergiques

Les récepteurs beta-adrénergiques beta 1 et 2 codée par les genes ADRB1 et ADRB2 respectivement.

Ce sont des récepteurs à 7 passages transmembranaires couplés à l'adenyl cyclase par une protéine G. Leur stimulation induit la formation d'AMPcyclique (à partir de l'ATP), second messager qui active la protéine kinase A, laquelle va phosphoryler diverses protéines, rendant compte de la diversité des effets.

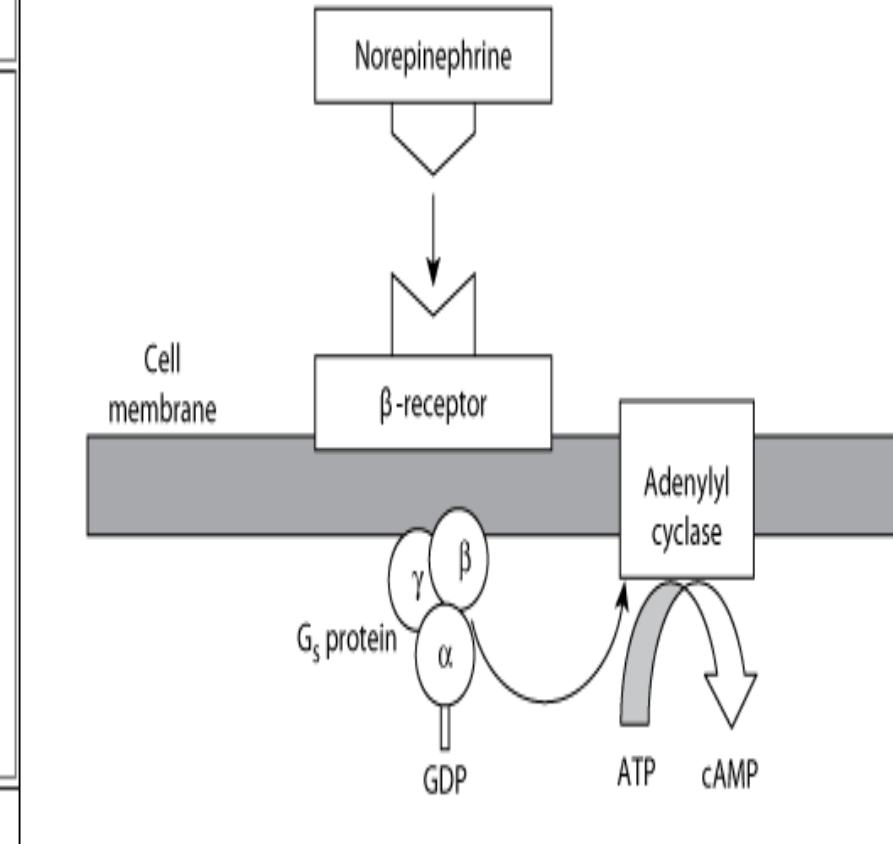
Les récepteurs beta 1 sont exprimés au niveau cardiaque, alors que les récepteurs beta 2 sont prédominants au niveau vasculaire et bronchique.

Effets beta 1

stimulant cardiaque : effets inotope, chronotope, dromotope et bathmotrope positif

↑ lipolyse (stimule la lipase des triglycérides)

↑ Sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire



Inotope=contractilité myocardique

Chronotope= fréquence cardiaque

Bathmotrope= l'excitabilité du cœur face aux stimuli extérieurs.

Dromotope= la vitesse de conduction de l'influx nerveux des fibres musculaires myocardiques.

récepteur β1 couplé à une protéine G de transduction de signal

-Les antagonistes des récepteurs β 1 (beta-bloquants)

Ils représentent une classe majeure au sein de la pharmacopée de par leur intérêt thérapeutique démontré dans les principaux domaines de la pathologie cardiovasculaire : hypertension, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque.

Ils antagonisent l'effet de la stimulation soit des deux types de récepteurs beta 1 et 2 adrénergiques, soit préférentiellement des récepteurs beta 1 adrénergiques (beta-bloquants dits cardio-sélectifs).

Mécanisme d'action des β bloquant :

-Effets cardio-vasculaires: par diminution de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) et de la contractilité myocardique (effet inotrope négatif).....

-Effet antihypertenseur: par baisse du contractilité et débit cardiaque, plus la baisse de la production de rénine.

-Effets métaboliques et endocriniens: par inhibition de la stimulation de la lipolyse . Les effets sur le métabolisme glucidique sont moins clairs bien que la glycogénolyse hépatique soit partiellement inhibée après blocage beta-adrénergique.

Les récepteurs adrénériques sont la cible de la famille des β bloquants. les gènes ADRB1 et ADRB2 sont alors des potentiels pharmacogènes.

***Polymorphisme de gène de récepteur adrénergique (ADRB1)**

- Les récepteurs adrénergiques $\beta 1$ sont exprimés dans le cœur et les reins, où ils sont impliqués dans la régulation de la fréquence cardiaque, de la contractilité cardiaque et de la pression artérielle.
- Ces récepteurs sont codés par le gène ADRB1 localisé au niveau du chromosome 10 chez l'être humain.
- Il y a deux SNP non synonymes communs dans l'ADRB1 aux codons 49 (Ser49Gly) et 389 (Arg389Gly).

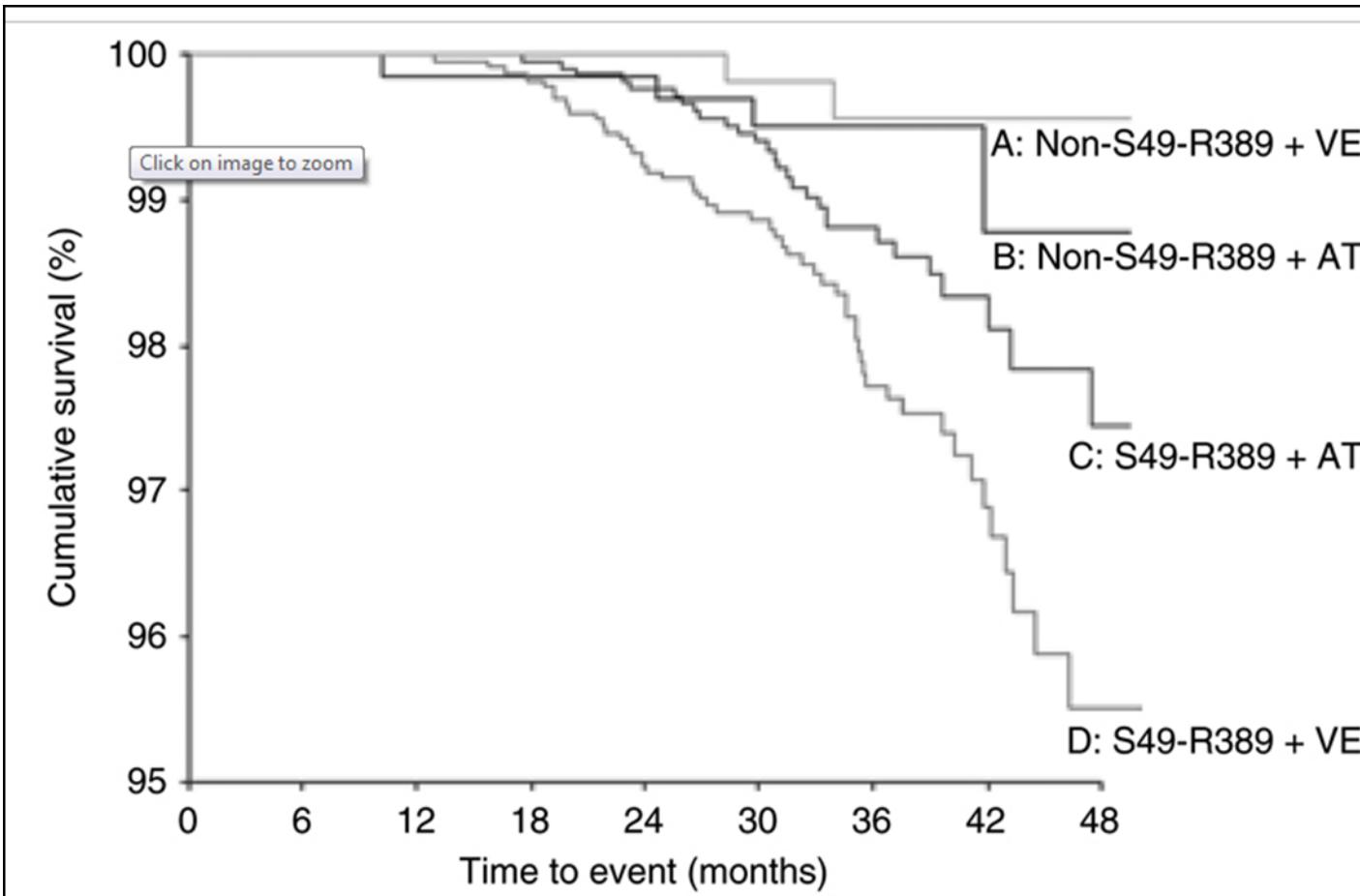
-L'haplotype Ser49-Arg389 est associé à un risque accru de décès chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.

-Les SNP Ser49Gly et Gly389Arg d'ADRB1 semblent également moduler la pression sanguine et les réponses pharmacologiques aux β bloquants; **Ex;**

les patients hypertendus homozygotes pour la Ser49 et /ou Arg389 se sont révélés avoir des réductions de la pression artérielle plus élevées en réponse au **métoprolol**, par rapport aux porteurs des allèles Gly49 et / ou Gly389.

le traitement par **l'aténolol** semble diminuer le risque accru de mortalité associé à l'haplotype Ser49-Arg389 chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, alors que le risque de mortalité s' augmente chez les patients traités par **verapamil (n'est pas un β bloquant)..**

le traitement par **l'aténolol** semble diminuer le risque accru de mortalité associé à l'haplotype Ser49-Arg389 chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, alors que le risque de mortalité s' augmente chez les patients traités par **verapamil (n'est pas un β bloquant)..**



Les β -bloquants peuvent être préférés pour les sous-groupes de patients définis par l'haplotype ADRB1 Ser49-Arg389

mortalité associée à l'haplotype ADRB1 Ser49-Arg389 et à la thérapie à libération prolongée aténolol ou vérapamil.

*polymorphisme des gènes codant pour les protéines de signalisation intracellulaires (transduction du signal)

**La Protéine G*

Les réponses cellulaires à de nombreux médicaments sont médiées par des protéines liées au récepteur couplées au GDP, également appelées protéines G. Les protéines G sont constituées de sous-unités α , β et γ . Après l'activation du récepteur, le récepteur se couple à la protéine G, ce qui entraîne la dissociation du GDP de la sous-unité α en échange du GTP et de l'activation des sous-unités α , β et γ . Le complexe de sous-unité α et de sous-unité $\beta\gamma$ est libéré de manière intracellulaire et interagit avec divers effecteurs (par exemple l'adénylyl cyclase, la phospholipase C) pour produire une réponse cellulaire.

- Le récepteur de la sérotonine est couplé à une protéine G inhibitrice (protéine Gi) qui, contrairement à la protéine Gs, inhibe l'adénylyl cyclase.
- Des perturbations de la transduction du signal médiées par la protéine Gi ont été impliquées dans la pathophysiologie des troubles dépressifs et la réponse aux antidépresseurs.
- Un SNP commun (C825T) apparaît dans le gène de la sous-unité $\beta 3$ de la protéine Gi et améliore la transduction intracellulaire du signal. Le génotype 825TT a été corrélé à une amélioration des symptômes dépressifs chez les patients traités par un antidépresseur tricyclique ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, ce qui implique que le gène de la sous-unité $\beta 3$ pourrait jouer un rôle dans les décisions thérapeutiques.