

# " Les transporteurs membranaires "

**Dr Le Carpentier Edouard**

AHU pharmacologie clinique



# QUELS TRANSPORTEURS? LES STARS!

MDR : Multi-Drug Resistance

P-gp : glycoprotéine P

OATP: Organic Anion Transporting Polypeptide

OAT : Organic Anion Transporter

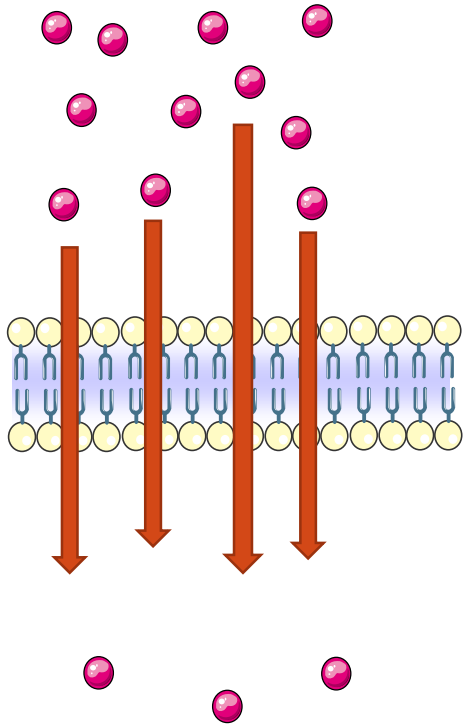
BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

OCT : Organic Cation Transporter

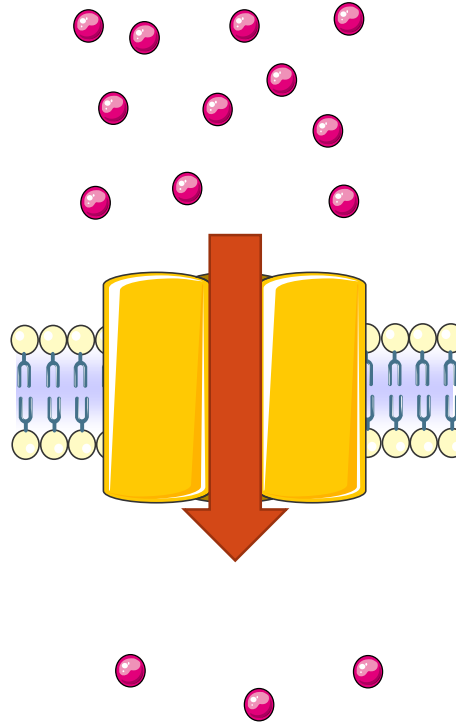
CFTR: Cystic Fibrosis transmembrane

conductance regulator

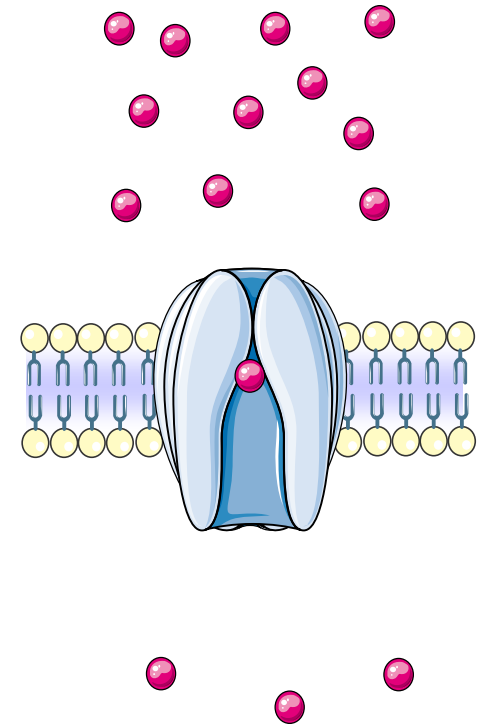
# LES TYPES DE TRANSPORTS: PASSIFS



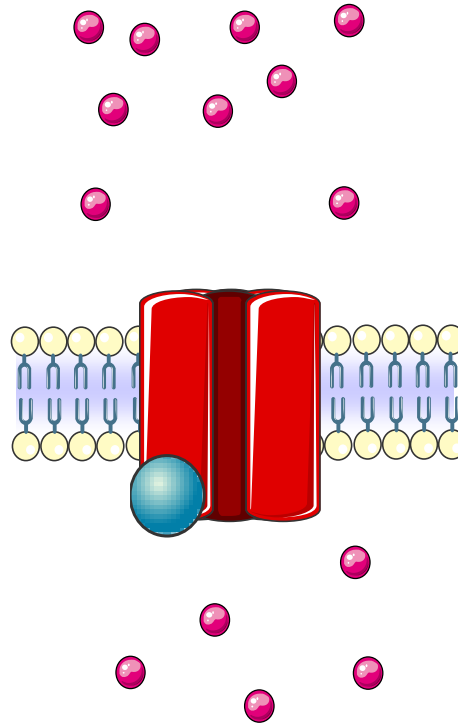
Diffusion simple



Diffusion facilitée



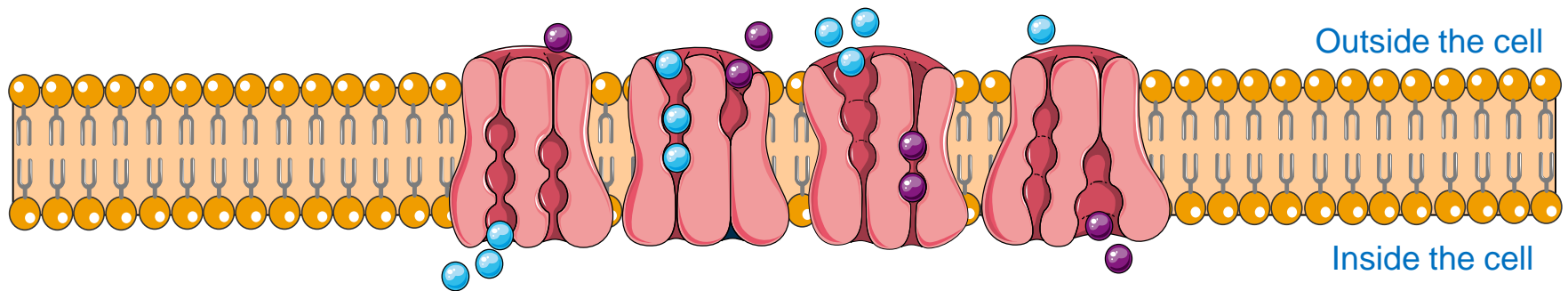
# LES TYPES DE TRANSPORTS: ACTIFS



Diffusion facilitée

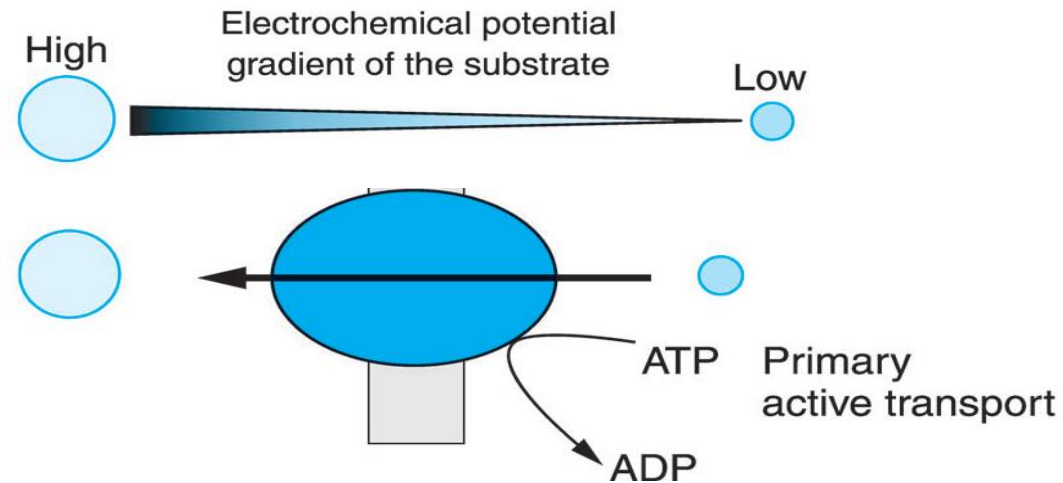


# LES TYPES DE TRANSPORTS: COTRANSPORT



# SUPER-FAMILLE DES ABC (ATP BINDING CASSETTE)

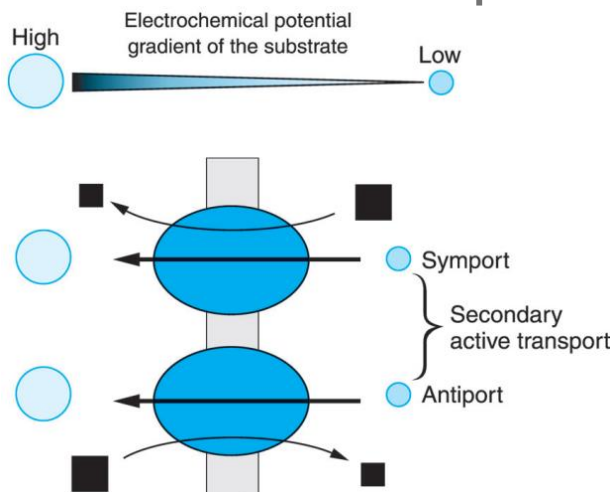
- \* Transport actif
- \* 49 gènes
- \* 7 sous classes: ABCA à ABCG
- \* les stars:
  - \* P-gp codée par *ABCB1* ou *MDR1*
  - \* CFTR codé par *ABCC7*
- \* 9 transporteurs impliqués dans le transport des médicaments



ABCA (13)	ABCB =MDR (11)	ABCC = MRP (13)	ABCG (5)
ABCA1	ABCB1/MDR1 = Pgp	ABCC1 = MRP1	ABCG = ABC8
ABCA2	ABCB2 = TAP1 (RE)	ABCC2 = MRP2	ABCG = BCRP
ABCA3	ABCB2 = TAP1 (RE)	ABCC3 = MRP3	ABCG4
ABCA4	ABCB4 = MDR2-3	ABCC4 = MRP4	ABCG5
ABCA5	ABCB5	ABCC5 = MRP5	ABCG8
ABCA6	ABCB6	ABCC6 = MRP6	
ABCA7	ABCB7 (lysosomes)	ABCC7 = CFTR	
ABCA8	ABCB8	ABCC8 = SUR1	
ABCA9	ABCB9	ABCC9 = SUR2	
ABCA10	ABCB11 = BSEP	ABCC10	
ABCA12		ABCC11	
ABCA13		ABCC12	
lipids/cholesterol	Drugs/stéroïdes/ biliary salts	Conjugated/anions nucleotides	Sterols/lipids/drugs

# SUPER-FAMILLE DES SLC (SOLUTE CARRIER)

- \* transport facilité (actif, passif, uniport, symport, antiport)
- \* 43 sous familles
- \* 300 transporteurs
- \* les stars:
  - \* SERT codée par SLC6A4 transporteur de la sérotonine
  - \* DAT : codé par SLC6A3 transporteur de la dopamine



<i>SLC 1A1</i>	EAATs	Glutamate
<i>SLC 2A1→11</i>	GLUT 1 →11	Hexoses (T. facilité)
<i>SLC 5A1/A2</i>	SGLT ½	Hexoses (T. actif)
<i>SLC 7As</i>	L, A, N...	Acides aminés
<i>SLC 15A1/A2</i>	PEPT1/T2	di-tripeptides
<i>SLC 16 A1→6</i>	MCT 1 →6	Acides carboxyliques
<i>SLC 21As (SLC0)</i>	OATPs	Anions organiques
<i>SLC 22As</i>	OATs	Anions organiques
<i>SLC 22As</i>	OCTs, OCTN1/2	Cations organiques
<i>SLC 29As</i>	ENTs	Nucléosides

# QUEL EST LEUR LIEN AVEC LA PHARMACOLOGIE?

## \* Pharmacocinétique:

- \* Absorption
- \* Elimination
- \* Distribution (SNC)

## \* Pharmacodynamie:

- \* transporteur cible des médicaments:
  - \* SERT (SLC6A4) cible des IRSS
  - \* amphétamine-like (déficit de l'attention)
- \* Résistance pharmacologique :
  - \* surexpression par les cellules cancéreuse (P-gp, BRCP)
  - \* MRP4 et analogues nucleosidiques antiviraux
  - \* sarcopte et ivermectine et perméthrines (P-gp)

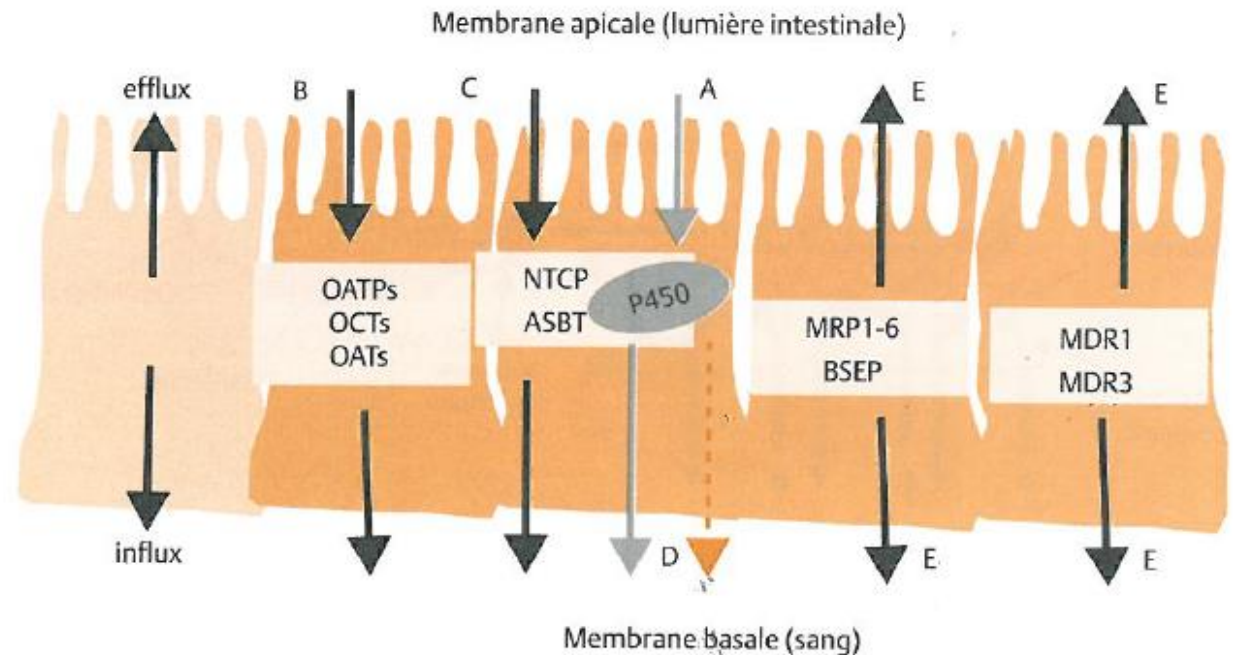
## \* Interactions

- \* Quinidine augmente les concentrations de digoxine

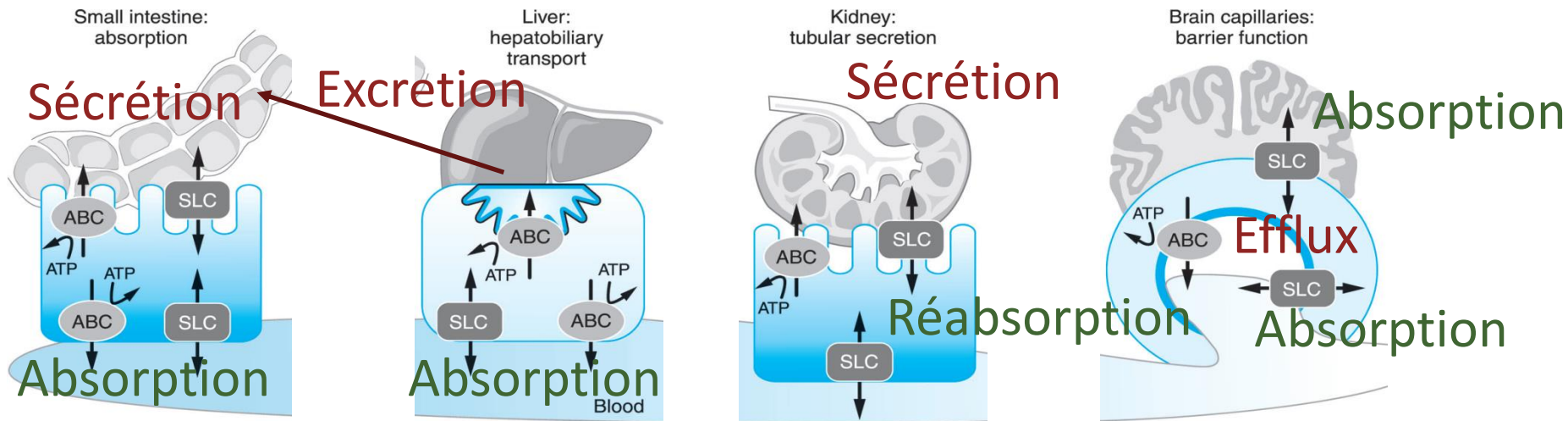


# OÙ SE SITUENT-ILS?

- \* Tissus
- \* Expression sur la membrane plasmique et organelles
- \* Distribution polarisée (basolatéral / apical)
- \* Entérocytes, hépatocytes,
- \* tubules rénaux, BHE,
- \* cellules tumorales
- \* Spécificité tissulaire
- \* Transport vectoriel coordonné
- \* Transport polyspécifique



# OÙ SE SITUENT-ILS?

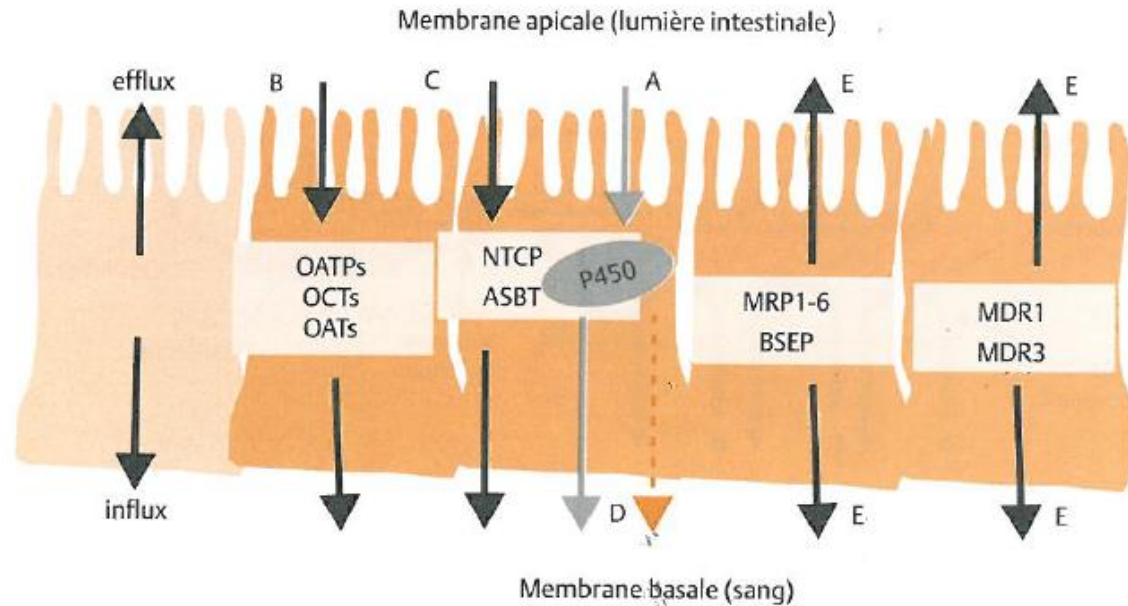


# PHARMACOCINÉTIQUE : ABSORPTION

## TRANSPORTEURS AYANT UN RÔLE DANS LA BIODISPONIBILITÉ

- \* Tube Digestif vers le sang (apical-basal)
- \* transporteurs membranaires d'influx
- \* spécifiques des anions: OATP, OAT
- \* spécifiques des cations: OCT
- \* spécifiques des acides biliaires (ASBT)
- \* non spécifiques (NTCP)

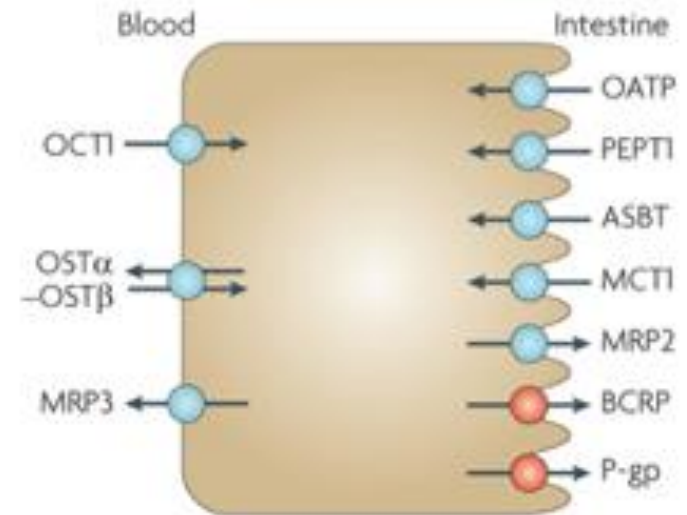
- Pour sortir des cellules
- transporteurs membranaires d'efflux
  - P-gp (ABCB = MDR1)
  - BSEP (ABCB11 Bile Salt Export Pump)
  - BRCP (ABCBG Breast Cancer Resistance Protein)



# PHARMACOCINÉTIQUE : ABSORPTION

## TRANSPORTEURS AYANT UN RÔLE DANS LA BIODISPONIBILITÉ

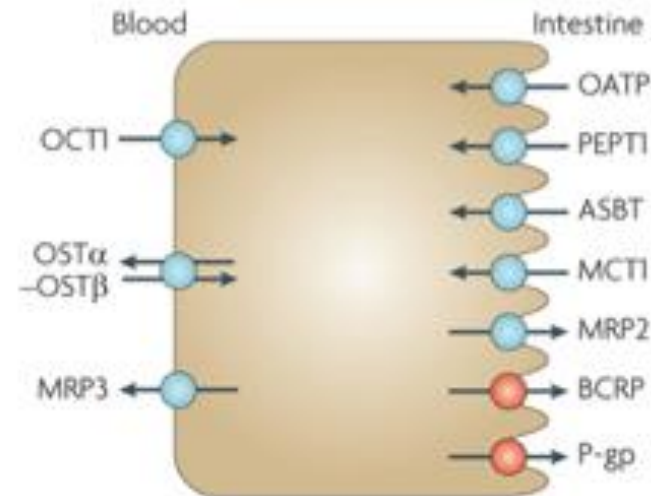
- \* Intestin grêle
- \* **absorption : OATP1A2 OCT et ASBT**
- \* élimination : MDR1 et MRP2
- \* pole apical des cellules intestinale
- \* Rôle dans la biodisponibilité
- \* **OATP1A2**
  - \* entrée cellulaire contre afflux d'un composé organique (Bicarbonate) : antiport
  - \* anions, cation, neutre
  - \* polymorphisme:
    - \* 38T>C : ↗ Absorption MTX (x2)
    - \* 516A>C et 502C>T : ↘ 40% Absorption MTX
  - \* **OATP 2B1**
    - \* anion



# PHARMACOCINÉTIQUE : ABSORPTION

## TRANSPORTEURS AYANT UN RÔLE DANS LA BIODISPONIBILITÉ

- \* Intestin grêle
- \* absorption : OATP1A2 OCT et ASBT
- \* **élimination : MDR1 et MRP2**
- \* Rôle dans la biodisponibilité
  - \* **P-gp (ABCB1):** limite l'absorption
    - \* duodénum => iléon : ↗ P-gp
    - \* inductible via récepteurs nucléaires PXR ou FXR
    - \* polymorphisme 3435T ou 1236T :
      - \* ↗ digoxine => ↗ toxicité
      - \* ↗ imatinib => ↗ efficacité
  - \* **BCRP (ABCG2):** pole apical de nombreux tissus :foie, placenta, endothélium cérébral, testicules, sein, intestin ...
    - \* fumitremorgine: inhibiteur utilisé in vitro
    - \* polymorphisme 421C>A : ↘ expression



# (\*) SUBSTRATS ET (†) INHIBITEURS ET (‡) INDUCTEUR DE LA P-GP

Anticancer Agents	Cardiac Agents	Antimicrobial Agents	Rheumatologic/ Immunosuppressant Agents
Actinomycin D*	See Table 2	Azithromycin†	Cyclosporine*†‡
Colchicine*		Clarithromycin†	Dexamethasone‡
Daunorubicin*		Erythromycin*†	Everolimus*
Doxorubicin*‡		Itraconazole†	Methotrexate*
Etoposide*		Ivermectin*†	Quinine*
Imatinib*		Ketoconazole†	Tacrolimus*†
Irinotecan*		Mefloquine†	
Lapatinib*		Ofloxacin†	
Mitomycin C*		Posaconazole*	
Nilotinib*		Quinolones*	
Paclitaxel*		Rifampin*†‡	
Tariquidar†			
Taxol*			
Topotecan*			
Valspodar†			
Vinblastine*			
Vincristine*			

(\*) SUBSTRATS ET (†) INHIBITEURS ET (‡) INDUCTEUR DE LA P-GP

Gastrointestinal Agents	HIV Protease Inhibitors	Neurologic Agents	Miscellaneous
Cimetidine*†	Indinavir†	Amitriptyline†	Berberine*
Domperidone*	Lopinavir†	Carbamazepine‡	Conivaptan†
Loperamide*	Maraviroc*	Chlorpromazine†	Elacridar†
Omeprazole†	Nelfinavir†	Desipramine†	Fexofenadine*
Ondansetron*	Ritonavir†	Disulfiram†	Grapefruit juice†
	Saquinavir†	Doxepin†	Isoflavones†
	Tipranavir‡	Fluphenazine†	Orange juice†
		Haloperidol†	Progesterone†
		Imipramine†	Quercetin†
		Lidocaine*	Saxagliptin*
		Phenytoin‡	St. John's wort‡
		Sertraline†	Terfenadine*
		Varenicline†	Testosterone†
		Venlafaxine‡	Tolvaptan*
			Troglitazone†

# PHARMACOCINÉTIQUE : ABSORPTION

## INTERACTIONS NON MÉDICAMENTEUSES AVEC LES TRANSPORTEURS

### Jus de pamplemousse

Historique : CYP 3A4

6,7-dihydroxybergamotine

Naringine

similitude des substrats entre 3A4 et P-gp  $\Rightarrow$  Interaction avec la P-gp: ??

digoxine + pamplemousse:  $\nearrow$  modérée

ciclosporine + pamplemousse:  $\nearrow$  modérée

OATP1A2 (naringine)

**Jus d'orange:** hespéridine : OATP1A2

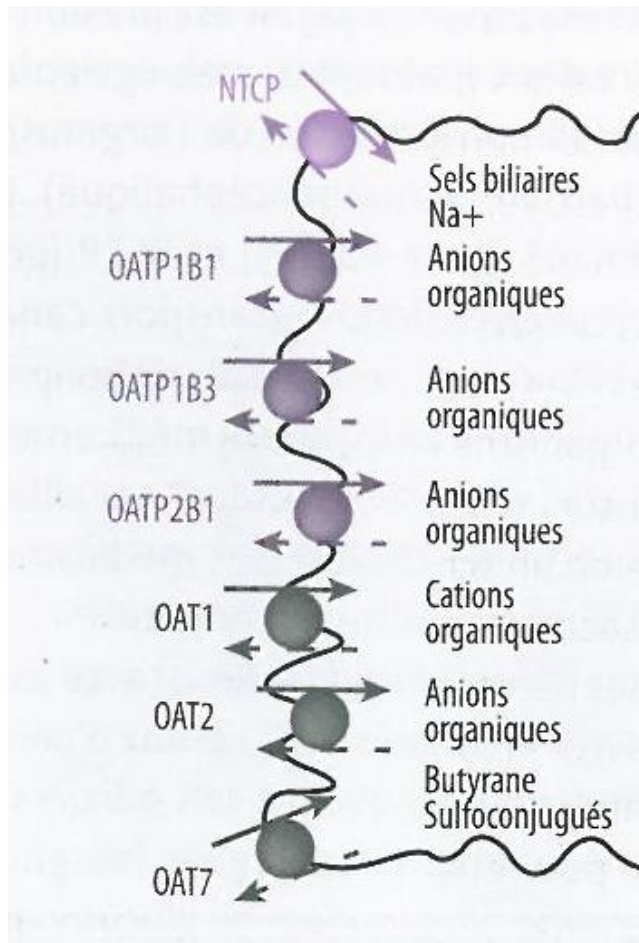


# PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

- \* Fonction essentielle des transporteur: homéostasie cellulaire (ions, glucides, lipides, acides aminées)
- \* Dysfonctionnement: mucoviscidose (CFTR), maladie de Tangier (ABCC1)

# PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

## TRANSPORT D'INFLUX : FAMILLE SLC



- \* OATP1B1 et 1B3, 2B1:
  - \* toutes les statines fluva-, atorva-, rosuva-
  - \* anticancéreux (taxanes, méthotrexate)
  - \* Sartans : olmésartan, valsartan
  - \* antibiotiques rifampicine, benzylpénicillines
  - \* cardiotonique: digoxine
- \* OAT2: prostaglandine, glutarate, methotrexate acide valproïque, allopurinol

# PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

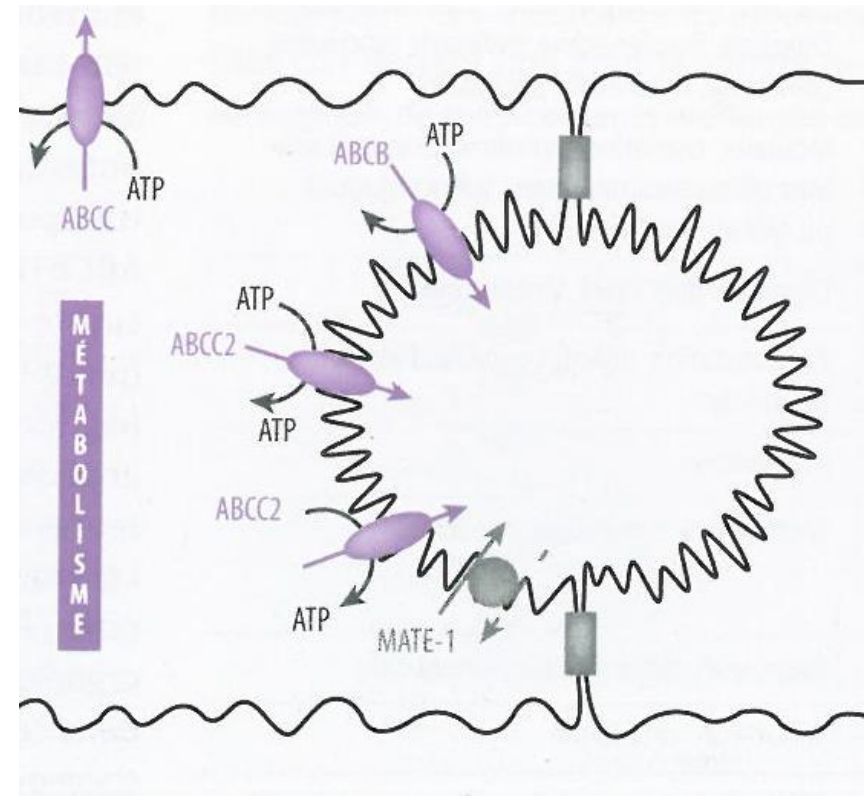
## TRANSPORTEUR D'EFFLUX : FAMILLE ABC

\* ABCB1 = MDR1 = P-gp

- \* hépatocyte, intestin, rein, BHE
- \* digoxine, vincristine, indinavir, colchicine, topotecan, paclitaxel

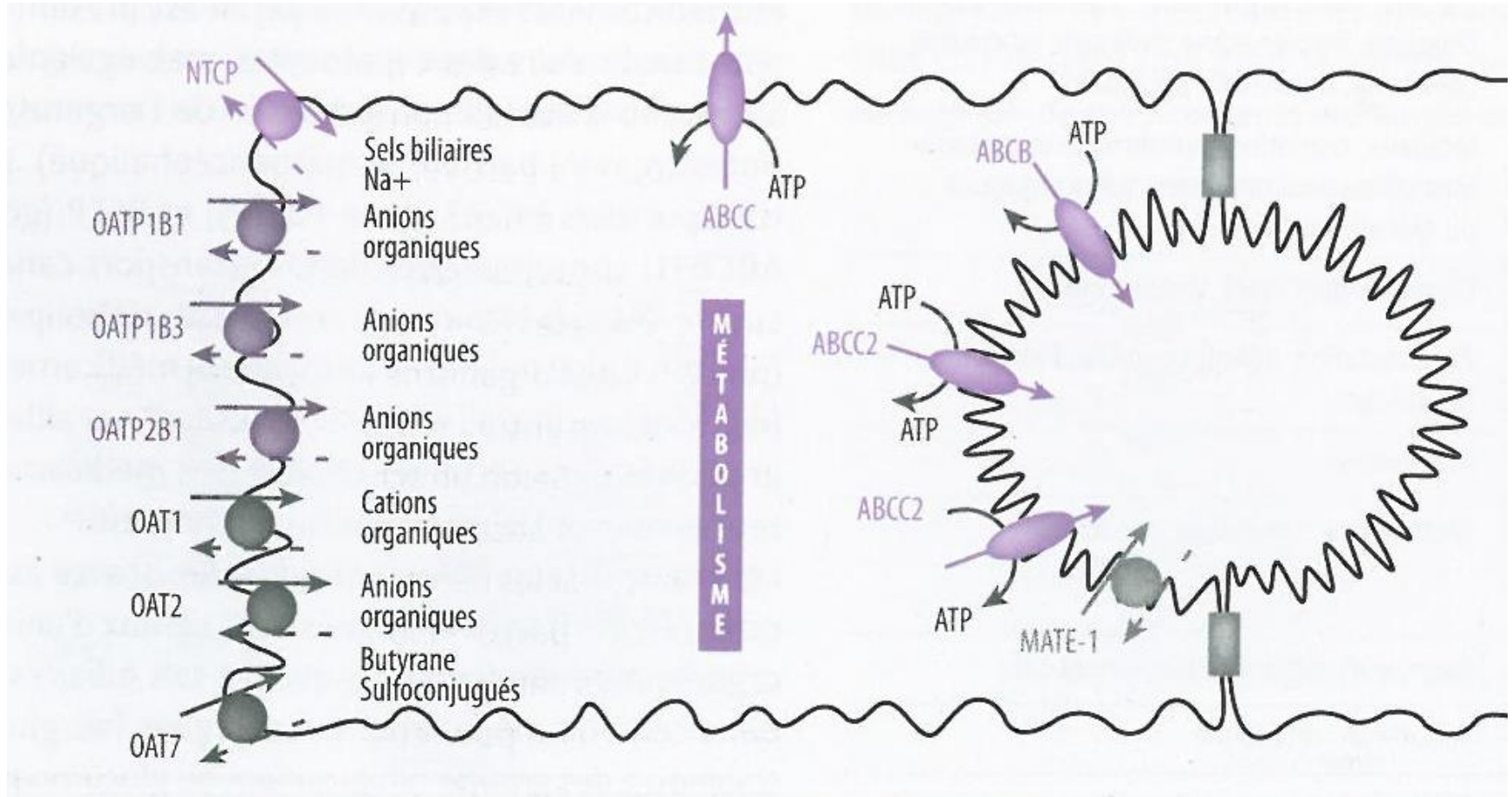
\* ABCB4 (= MDR3) et ABCB11 (=BSEP)

- \* transport canaliculaire des sels biliaires, phospholipoides (Pchol.)
- \* digoxine, vinblastine, paclitaxel
- \* cholestase médicamenteuse



# PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

## TRANSPORTEUR D'INFLUX ET D'EFFLUX AU NIVEAU HÉPATIQUE



# PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

## TRANSPORTEUR D'EFFLUX

### HÉPATIQUE

- \* Efflux des sels biliaires et médicaments conjugué (glutathion, glucuronate et sulfate)

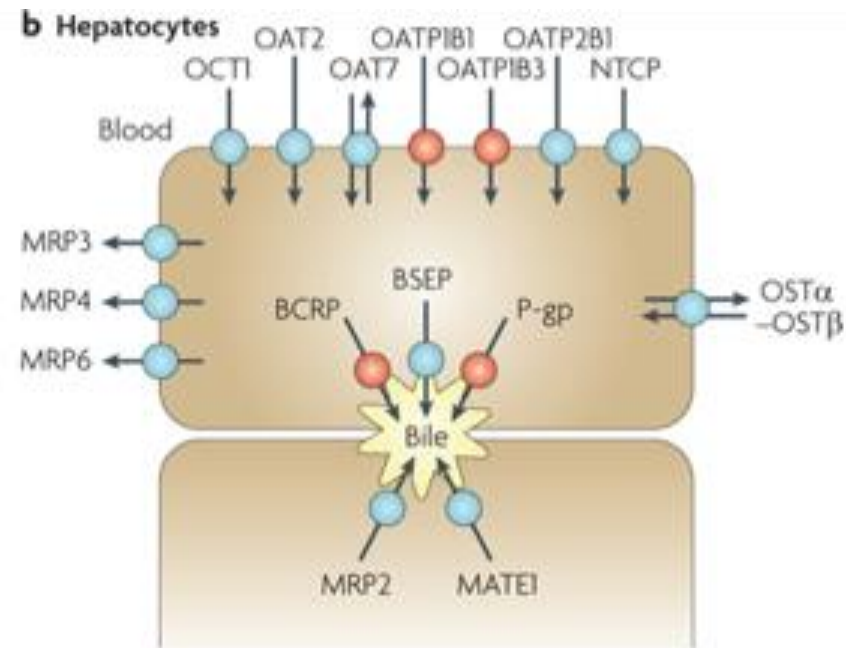
- \* membrane basolatérale hépatocytaire : afflux vers le sang

- \* ABCC3 = MRP3 : étoposide, methotrexate

- \* ABCC4 = MRP4 : topotécan, céfazoline

- \* ABCC5 = MRP5 : methotrexate, mercaptopurine

- \* ABCC6 = MRP6 : cisplatine, daunorubicine



- \* membrane du pôle apical canaliculaire: excrétion biliaires

- \* ABCC2 = MRP2

- \* ABCG2 = BCRP

- \* MATE-1 (Multidrug And Toxin Extrusion protéin 1, famille SLC, mais efflux): sulfoconjugués endogènes, oxaliplatine, cimétidine, metformine

# PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

## TRANSPORTEUR RÉNAUX : FONCTIONS SÉCRÉTRICES

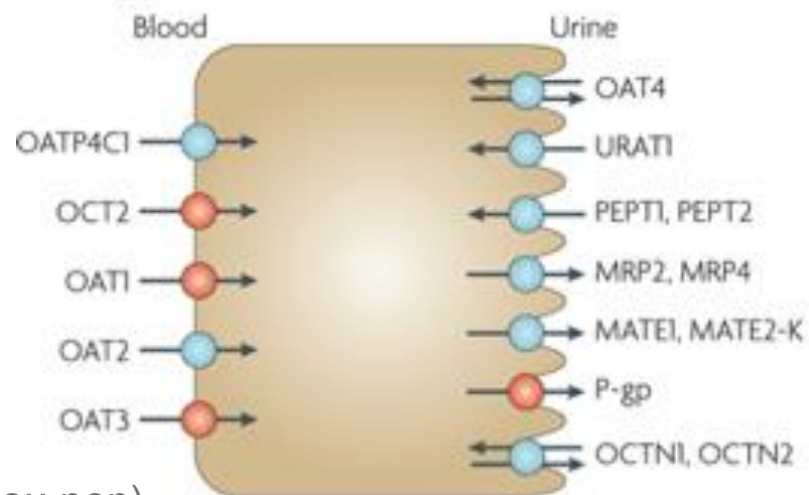
• Transporteur d'efflux membrane basale des cellules proximales

- OAT1: AINS, furosémide, cidofovir, zidovudine, methotrexate
- OAT3: statines, anti-H2
- OCT2: médicaments cationique
- OATP4C1: digoxine, triiodothyronine, methotrexate

\* Transporteur d'efflux du pôle luminal:

- \* MRP2: beaucoup de substrats, médicament (conj ou non)
- \* MRP4: anticancéreux (6MP, 5FU, MTX), antiviraux nucléosidiques
- \* BCRP: rosuvastatines, MTX et 7-OH-MTX
- \* MDR1
- \* MATE-1 et MATE2K : oxaliplatine, cimétidine et metformine

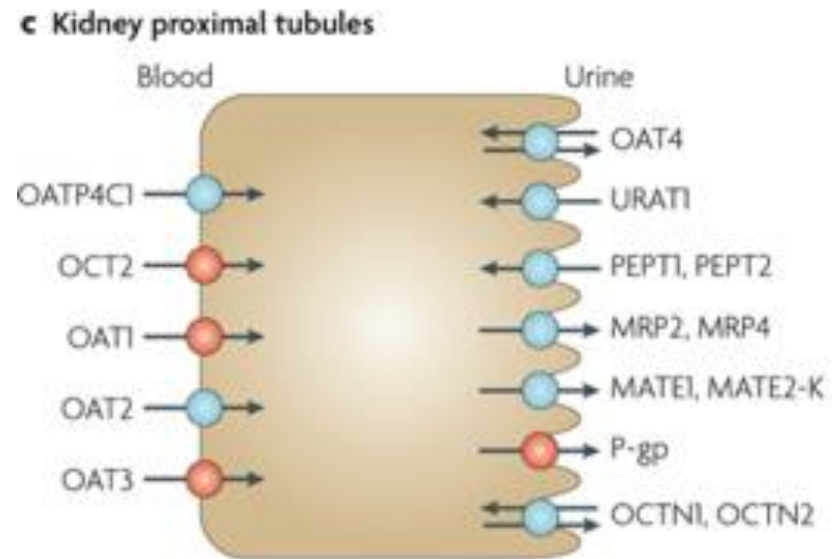
c Kidney proximal tubules



# PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

## TRANSPORTEUR RÉNAUX : FONCTIONS DE RÉABSORPTIONS

- \* transporteur d'influx du pôle luminal
  - \* OAT2,4
  - \* OAT4, URAT1: méthotrexate
  - \* PEPT1: di et tri-peptide + peptide-like: bêta-lactamines, IEC et certains antiviraux
  - \* OCTN





# INTERACTIONS ET TRANSPORTEURS MEMBRANAIRES

## EXEMPLES

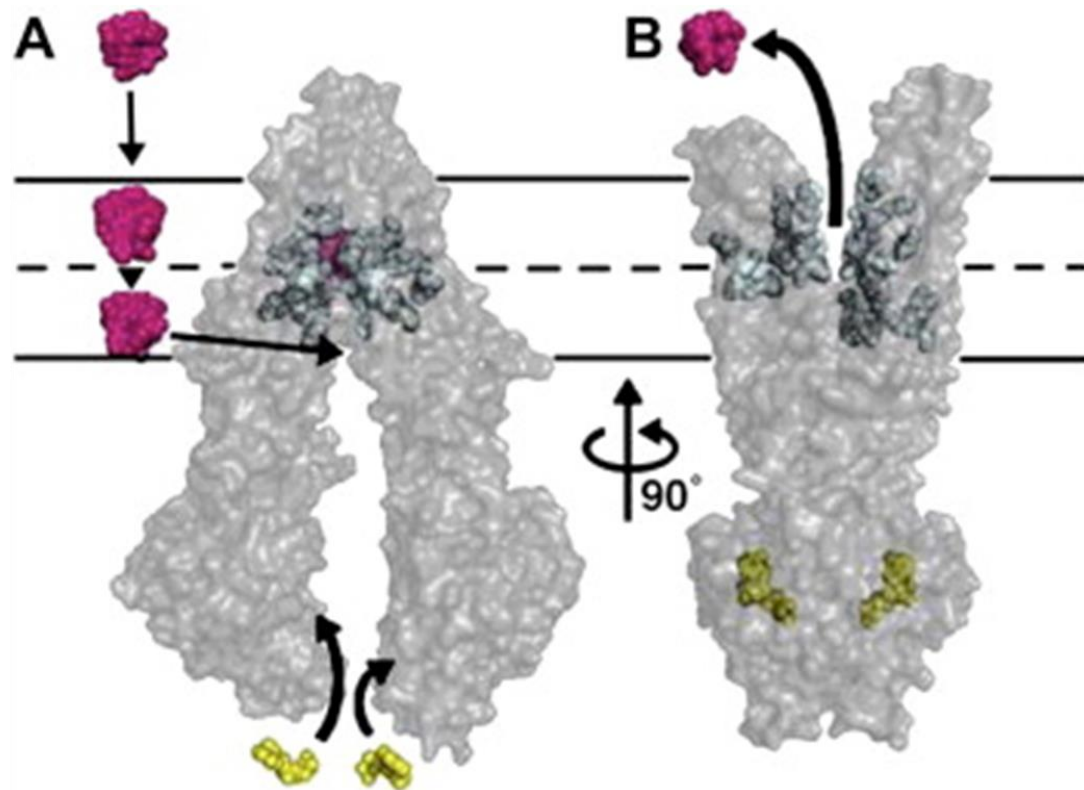
- \* Lopéramide + quinidine : dépression respiratoire
  - \* Inhibition de la P-gp du SNC par la quinidine
  - \* les concentrations plasmatiques ne bougent pas, c'est au niveau du SNC que le lopéramide passe, alors que d'habitude ce n'est pas le cas
- \* phenformine: biguanide retiré du marché pour acidose lactique mortelle
  - \* OCT1 très exprimé par le foie
  - \* OCT1 fait rentrer la phenformine dans le foie,
  - \* les concentrations plasmatiques de biguanide sont similaires
  - \* mais la pénétration dans le foie est beaucoup plus importante et à l'origine de l'acidose lactique



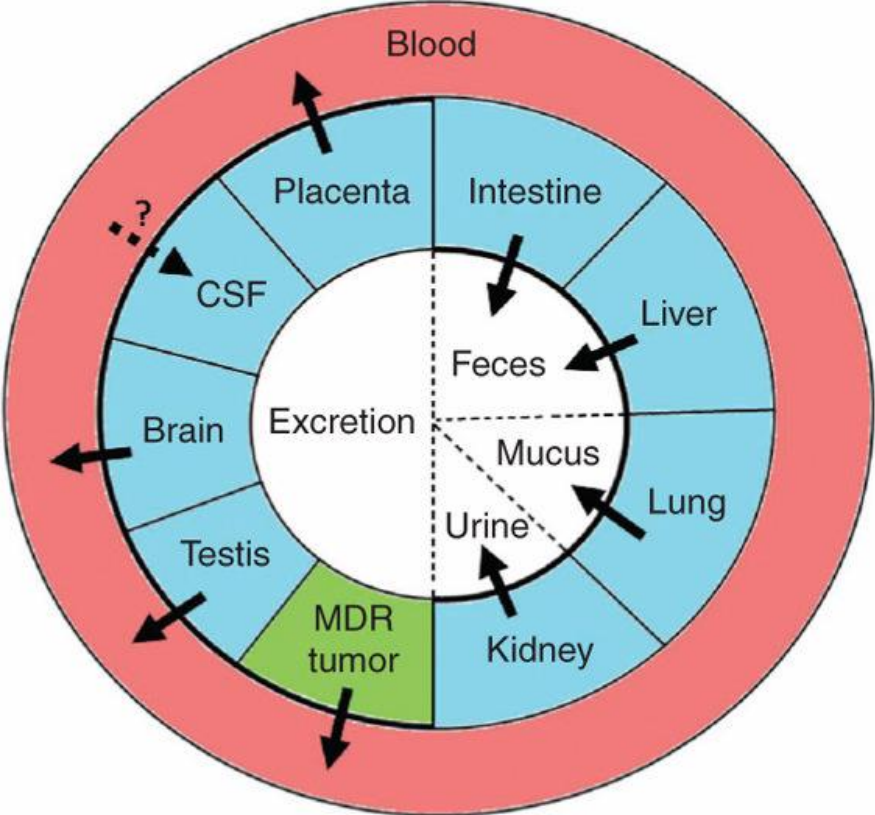
# PHARMACOCINÉTIQUE : LA P-GP STRUCTURE

Substrat

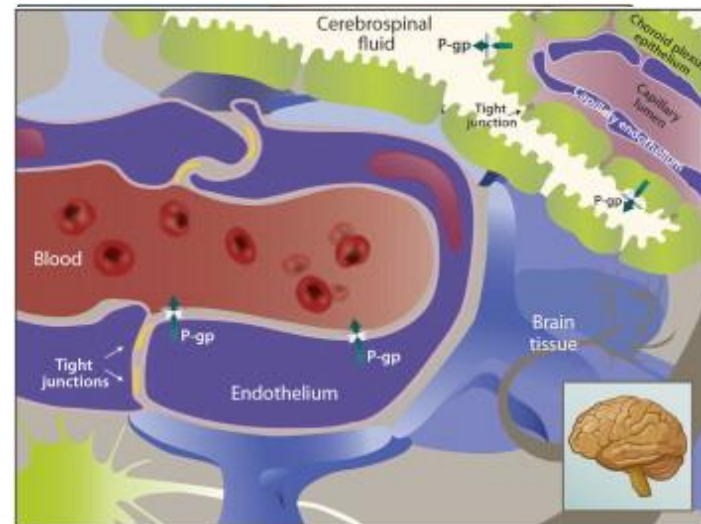
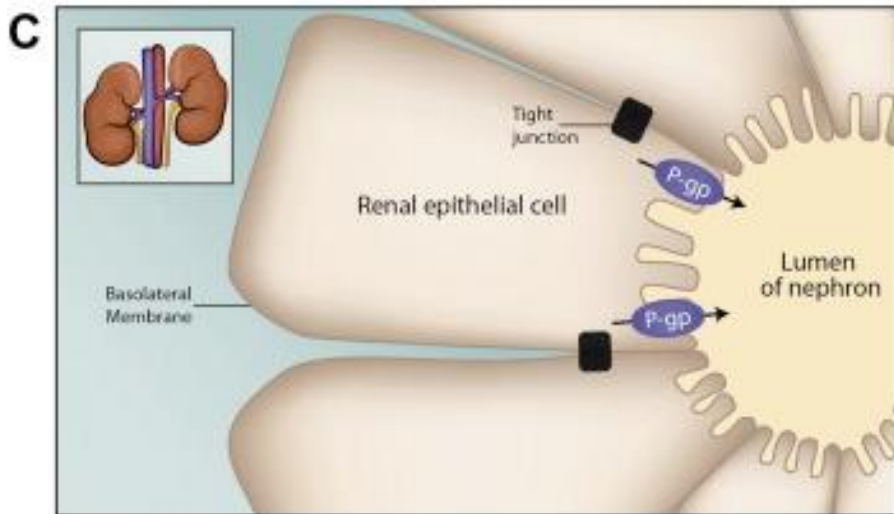
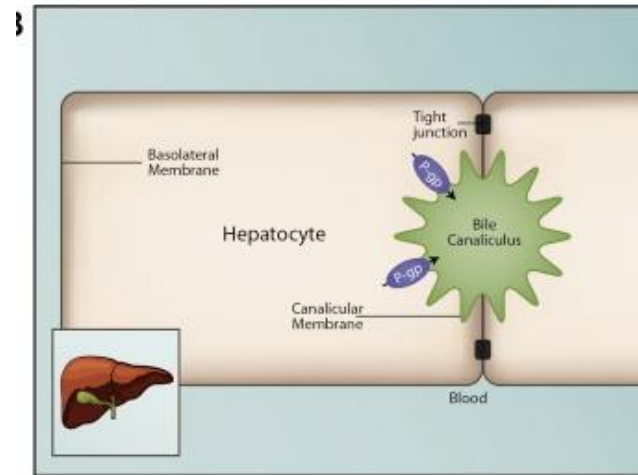
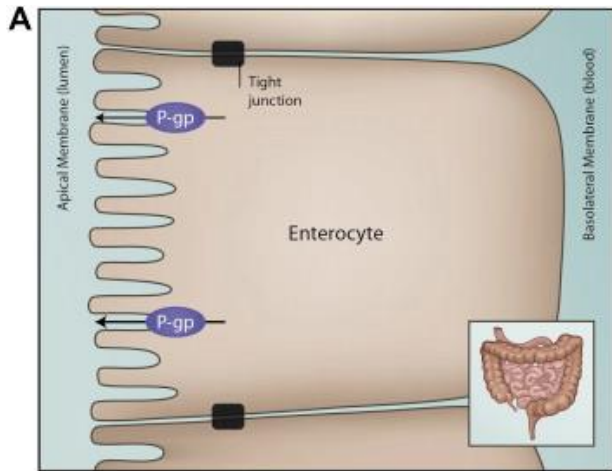
ATP



# PHARMACOCINÉTIQUE : LA P-GP LOCALISATION



# PHARMACOCINÉTIQUE : LA P-GP LOCALISATION



# PHARMACODYNAMIE : TRANSPORTEUR ET RÉSISTANCE

## INHIBITEURS DE P-GP

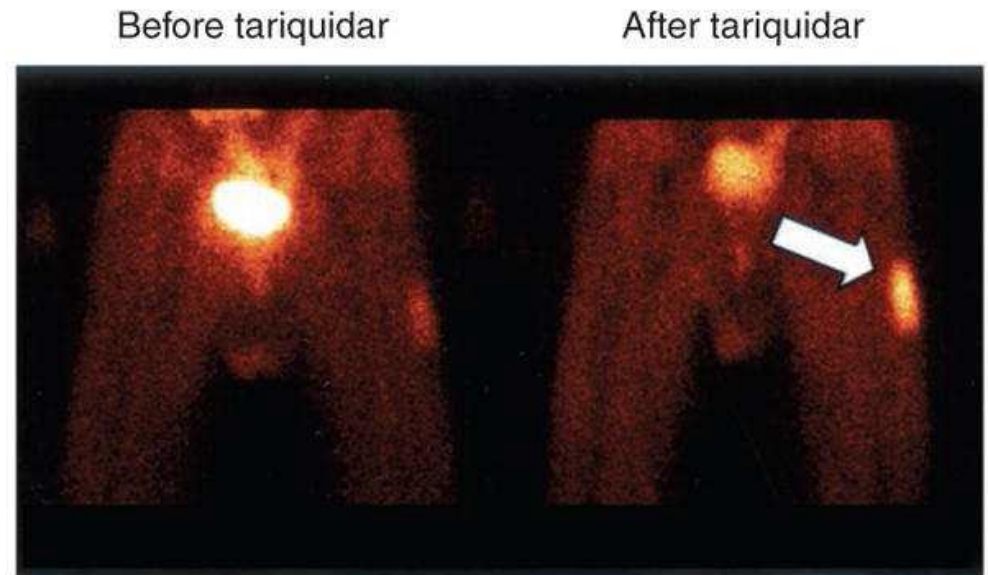
- \* Inhibiteurs de première génération
  - \* Inhibiteurs calciques, ciclosporine, quinine
  - \* Efficacité limitée
  - \* Effets pharmacologiques propres
  - \* Toxicité car altérations pharmacocinétiques ++
- \* Inhibiteurs de deuxième génération
  - \* Dexvérapamil, PSC-833 (analogue CsA)
  - \* Pas de propriétés pharmacologiques propres
  - \* Mauvaise sélectivité P-gp : PK défavorable
- \* Inhibiteurs de troisième génération
  - \* Laniquidar, zosuquidar, élacridar, tariquidar,...
  - \* Inhibent P-gp et/ou MRP1, BCRP

# PRÉSENT ET FUTUR

## INHIBITEURS DE P-GP

[99mTc]sestamibi radio-ligand  
utilisé en PETScan

Tariquidar (inhibiteur de P-gp)



[99mTc]sestamibi - Tariquidar = élimination urinaire

[99mTc]sestamibi + Tariquidar = ↘ élimination urinaire  
↗ incorporation dans une métastase de la cuisse

# CONCLUSION

- \* détermination de la voie d'élimination selon poids moléculaire
  - \* anion < 350 Da => rein
  - \* 450 < anion < 850 Da => bile
  - \* Petite molécules hydrophile : rein
  - \* grosses molécules amphipathiques: bile
- \* Coordination des transporteurs basaux et apicaux
  - \* affinité similaires pour le substrat
  - \* Exemple: metformine
    - \* OCT2 (afflux: sang -> rein & foie)
    - \* MATE1 (efflux: rein->urine & foie -> bile)
  - \* Exemple: cidofovir & toxicité rénale
    - \* mauvaise affinité pour MRP, donc si OAT1 normal = accumulation
- \* In vivo radio-traceur