

" 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

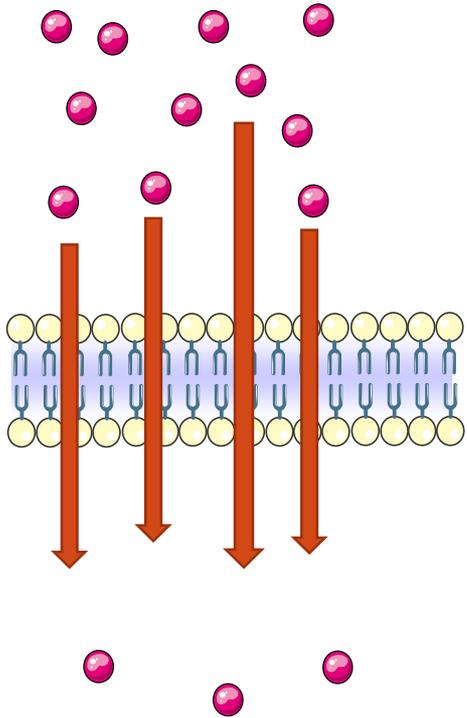
BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

OCT : Organic Cation Transporter

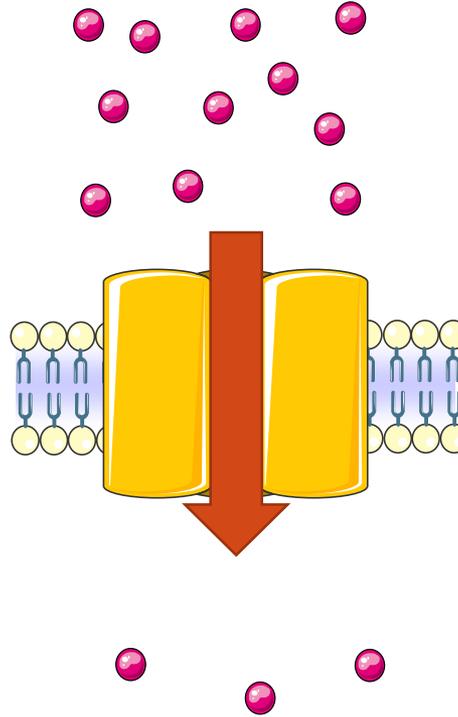
CFTR: Cystic Fibrosis transmembrane

conductance regulator

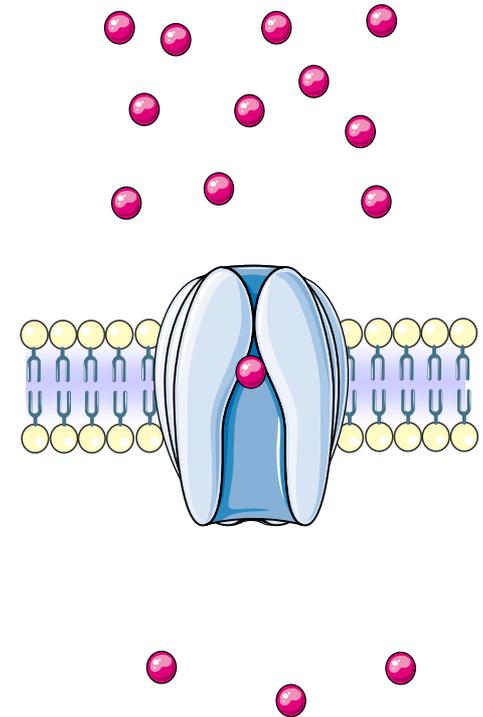
LES TYPES DE TRANSPORTS: PASSIFS



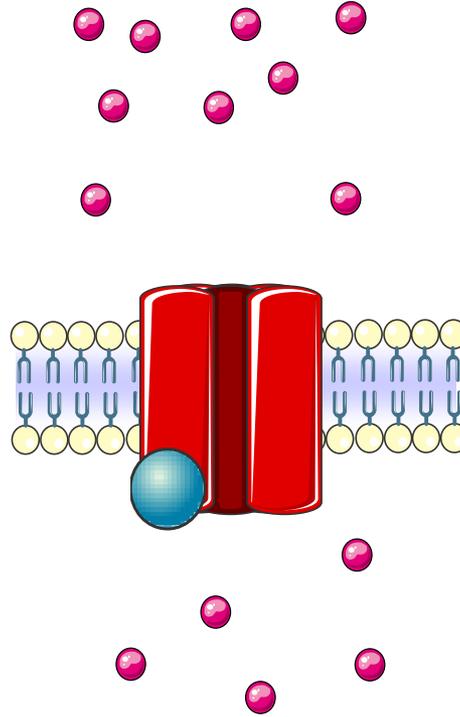
Diffusion simple



Diffusion facilitée



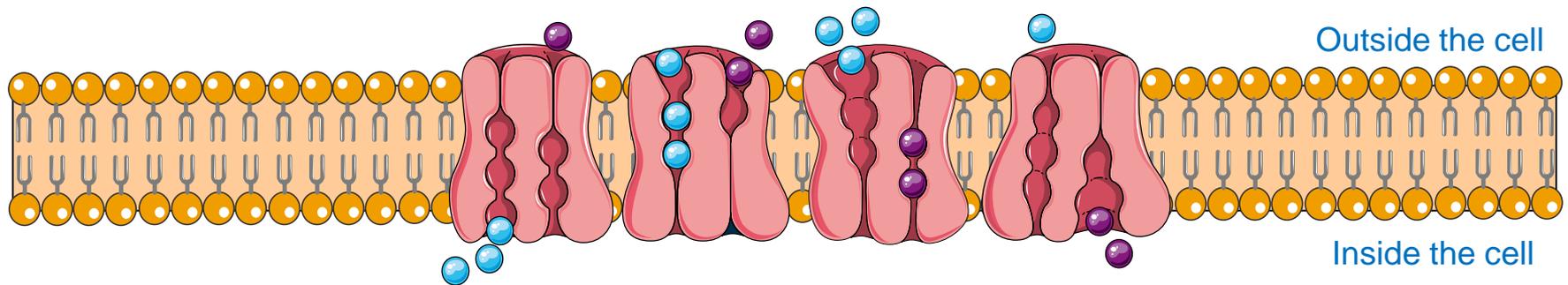
LES TYPES DE TRANSPORTS: ACTIFS



Diffusion facilitée

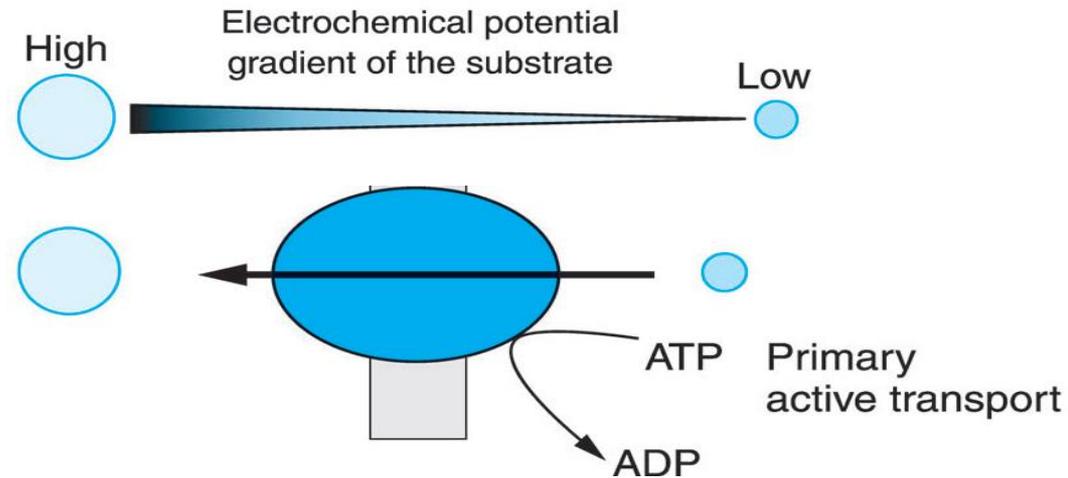


LES TYPES DE TRANSPORTS: COTRANSPORT



SUPER-FAMILLE DES ABC (ATP BINDING CASSETTE)

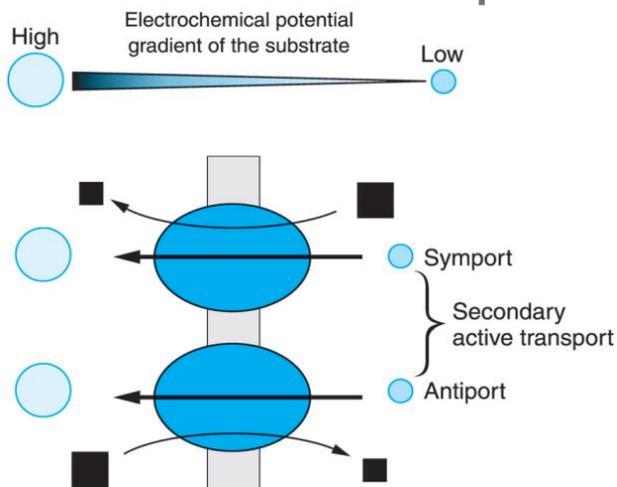
- * Transport actif
- * 49 gènes
- * 7 sous classes: ABCA à ABCG
- * les stars:
 - * P-gp codée par *ABCB1* ou *MDR1*
 - * CFTR codé par *ABCC7*
- * 9 transporteurs impliqués dans le transport des médicaments



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:

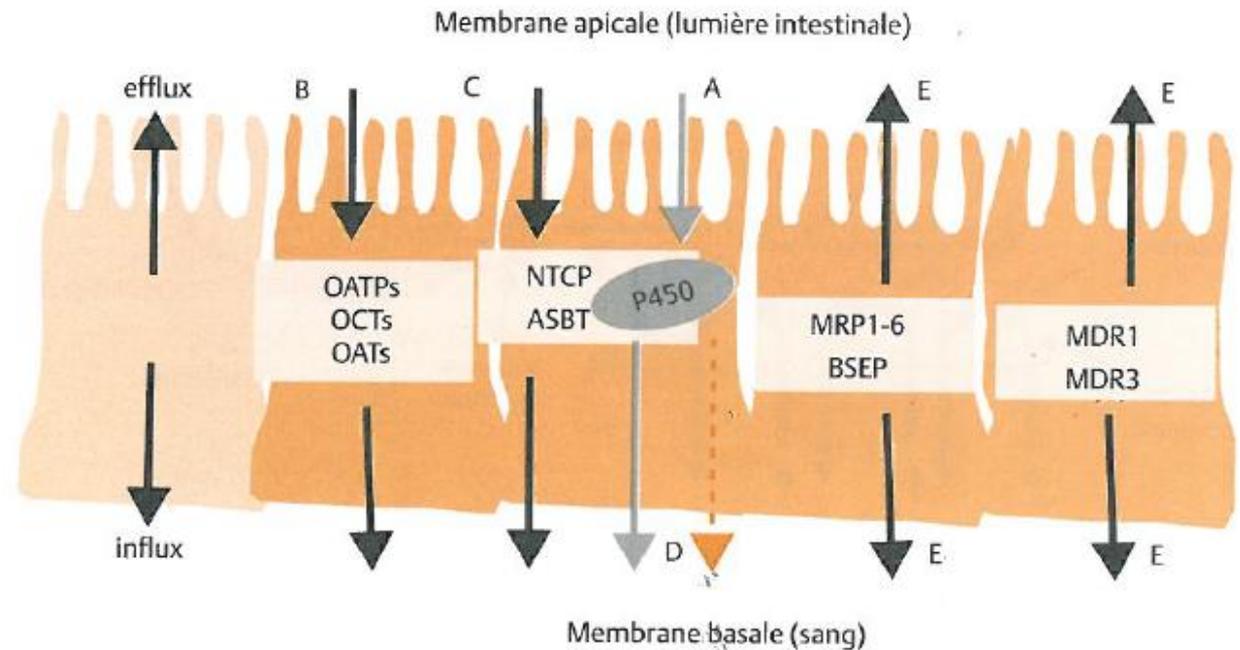
- * transporteur cible des médicaments:
 - * SERT (SLC6A4) cible des IRSS
 - * amphétamine-like (déficit de l'attention)
- * Résistance pharmacologique :
 - * surexpression par les cellules cancéreuse (P-gp, BRCP)
 - * MRP4 et analogues nucleosidiques antiviraux
 - * sarcopte et ivermectine et perméthrines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

* Interactions

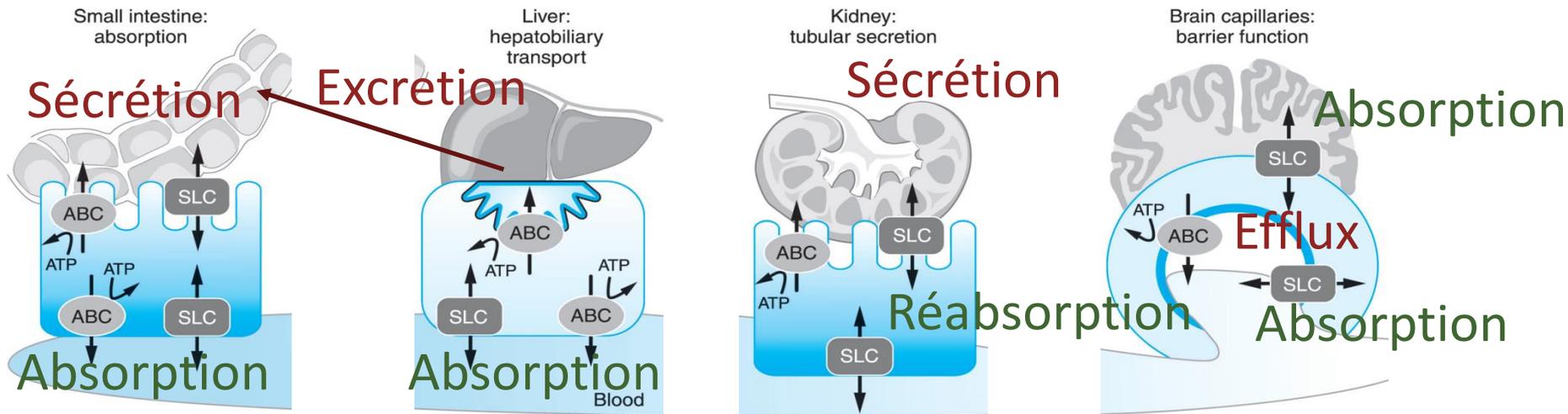
- * Quinidine augmente les concentrations de digoxine

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?

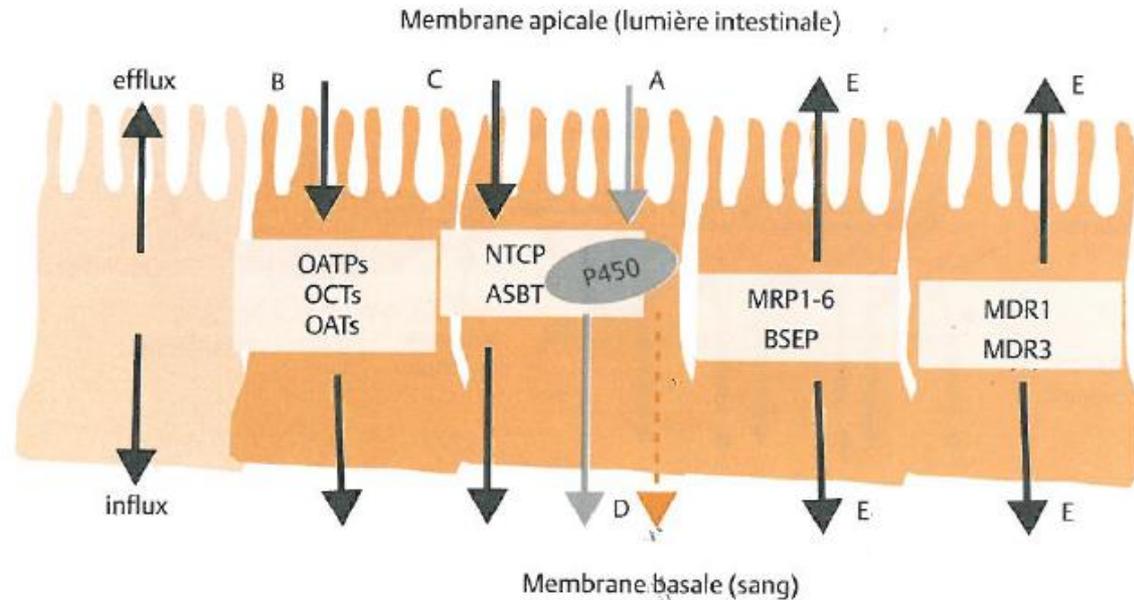


PHARMACOCINÉTIQUE : ABSORPTION

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)

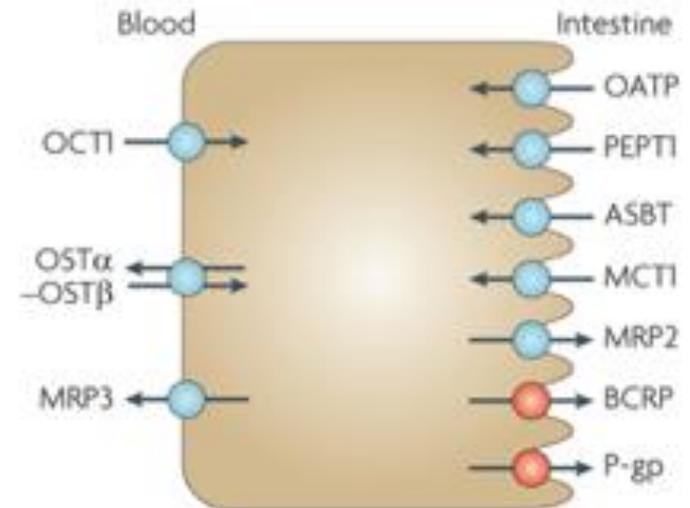
- Pour sortir des cellules
- transporteurs membranaires d'efflux
 - P-gp (ABCB = MDR1)
 - BSEP (ABCB11 Bile Salt Export Pump)
 - BRCP (ABCBG Breast Cancer Resistance Protein)



PHARMACOCINÉTIQUE : ABSORPTION

TRANSPORTEURS AYANT UN RÔLE DANS LA BIODISPONIBILITÉ

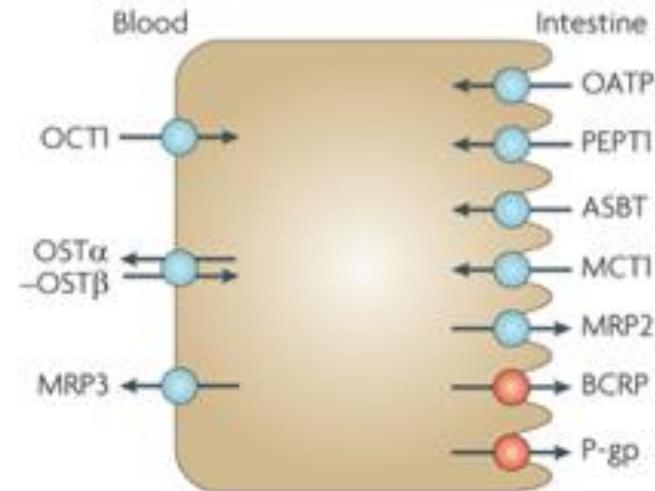
- * Intestin grêle
- * **absorption : OATP1A2 OCT et ASBT**
- * élimination : MDR1 et MRP2
- * pole apical des cellules intestinale
- * Rôle dans la biodisponibilité
- * **OATP1A2**
 - * entrée cellulaire contre afflux d'un composé organique (Bicarbonate) : antiport
 - * anions, cation, neutre
 - * polymorphisme:
 - * 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
 - * **BRCP (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)

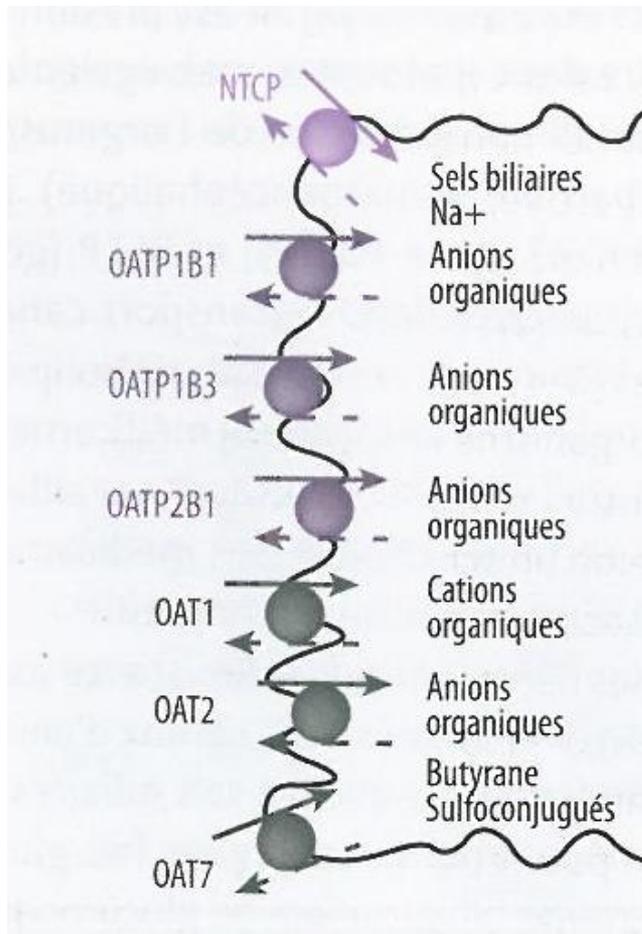
Jus d'orange: hespéridine : OATP1A2

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

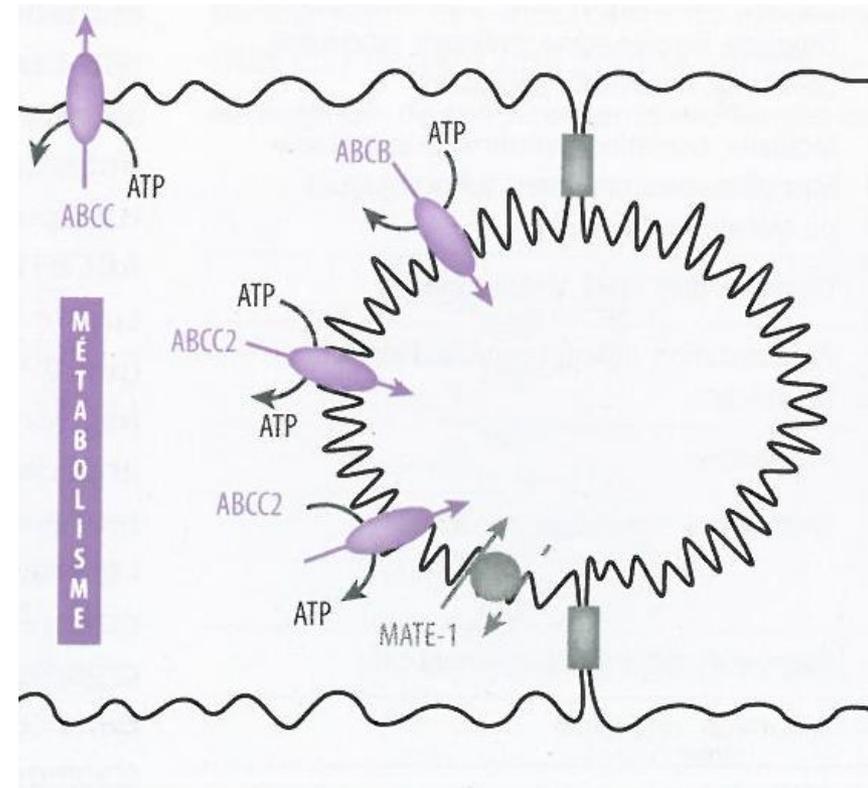
TRANSPORTEUR D'EFFLUX : FAMILLE ABC

* ABCB1 = MDR1 = P-gp

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

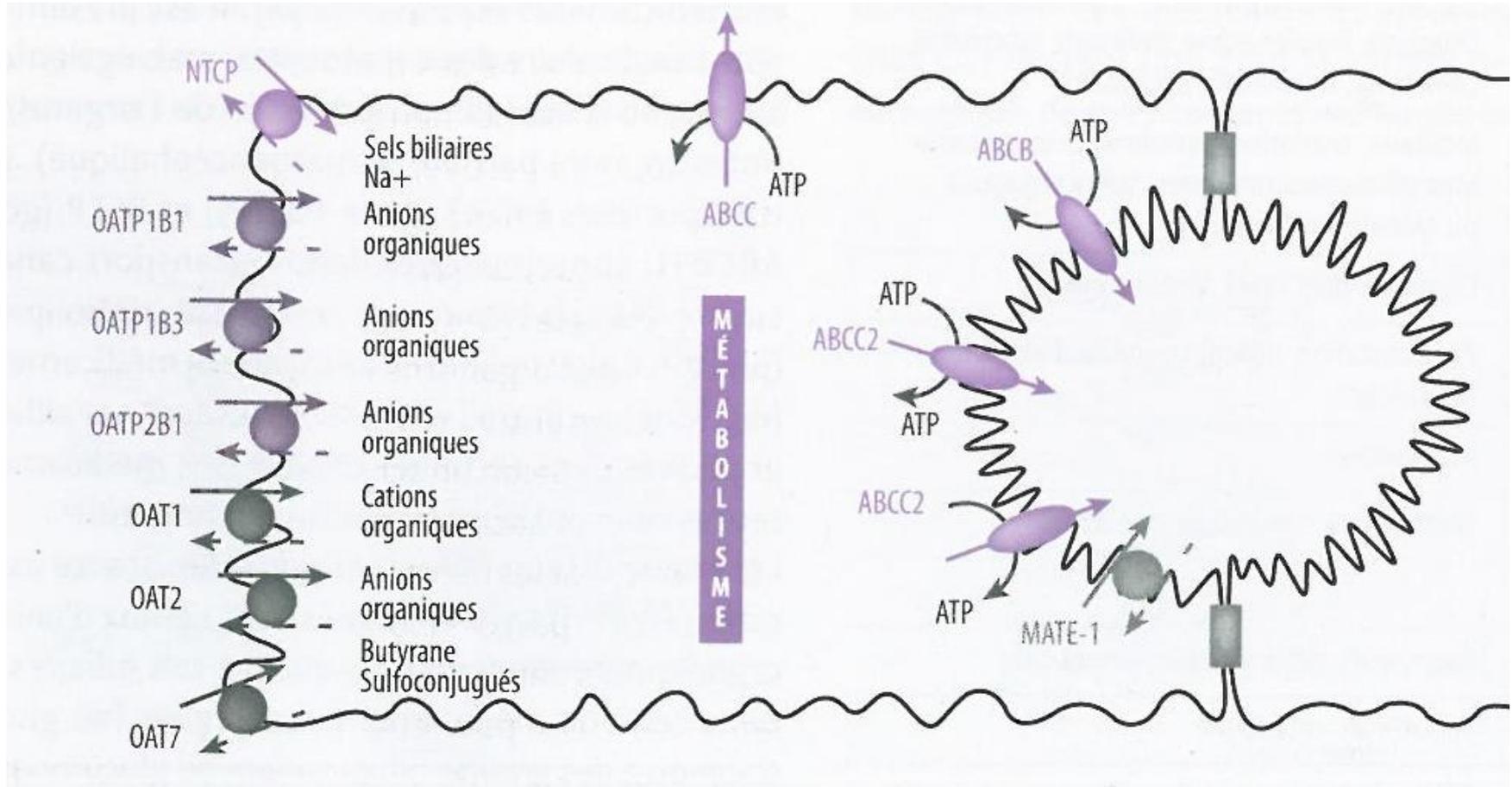
* ABCB4 (= MDR3) et ABCB11 (=BSEP)

- * 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

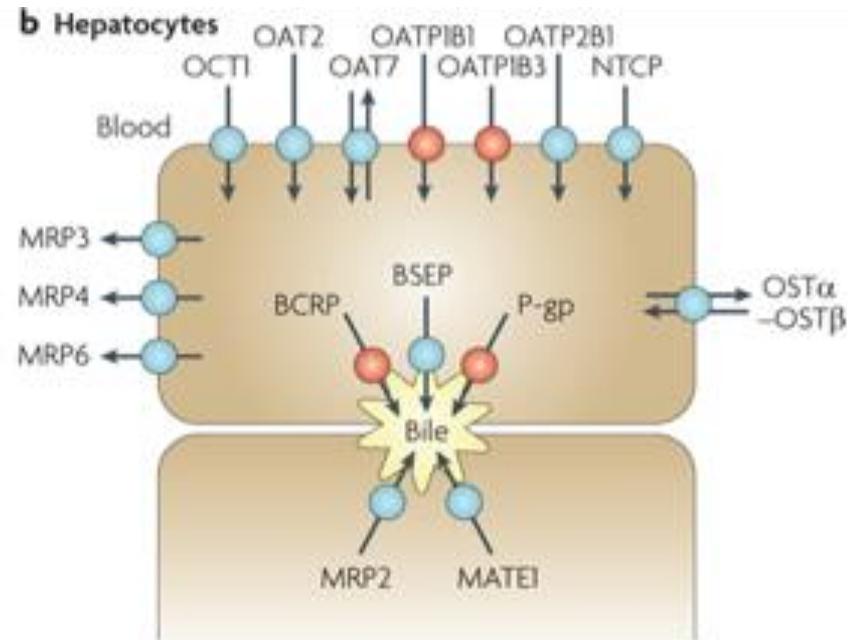


PHARMACOCINÉTIQUE : DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION

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

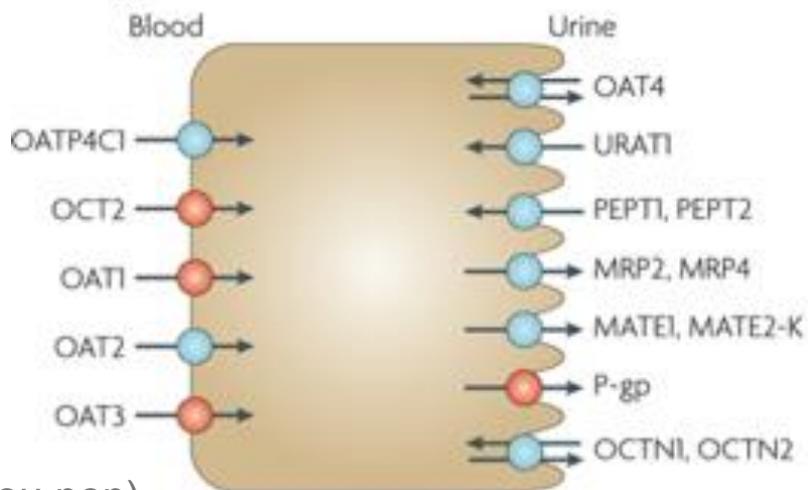
• Transporteur d'efflux membrane basale des cellules proximales

- 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

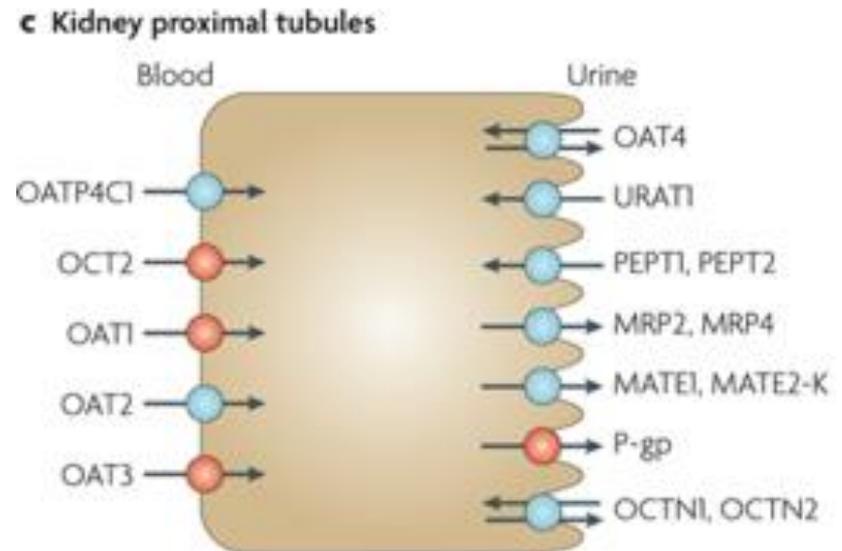
c Kidney proximal tubules



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

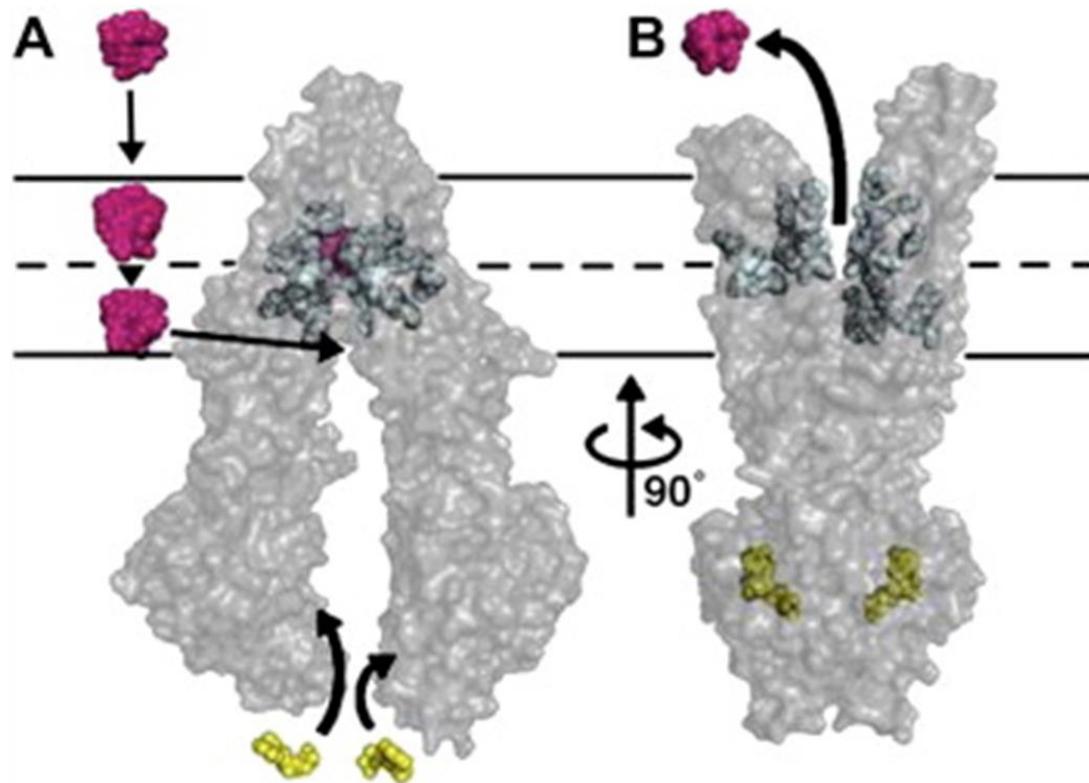
EXEMPLES

- * 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

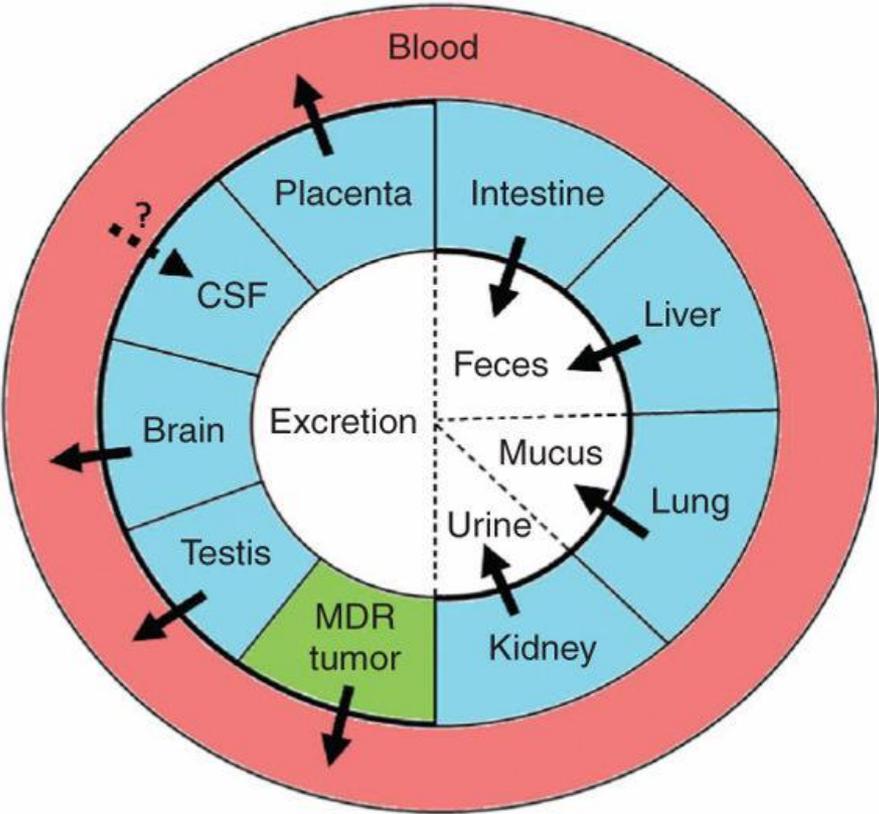
PHARMACOCINÉTIQUE : LA P-GP STRUCTURE

Substrat

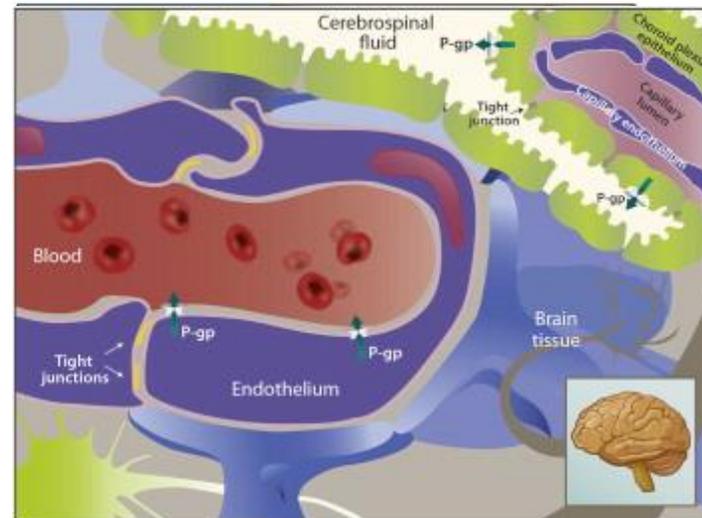
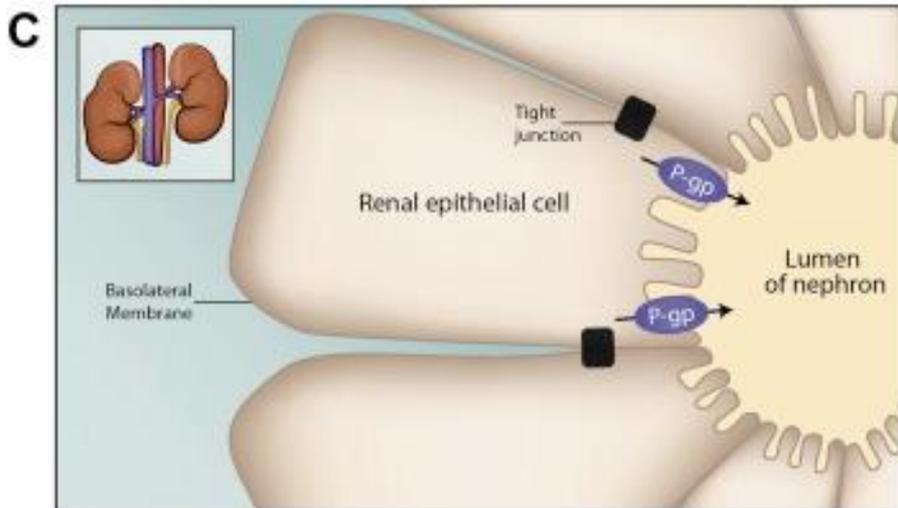
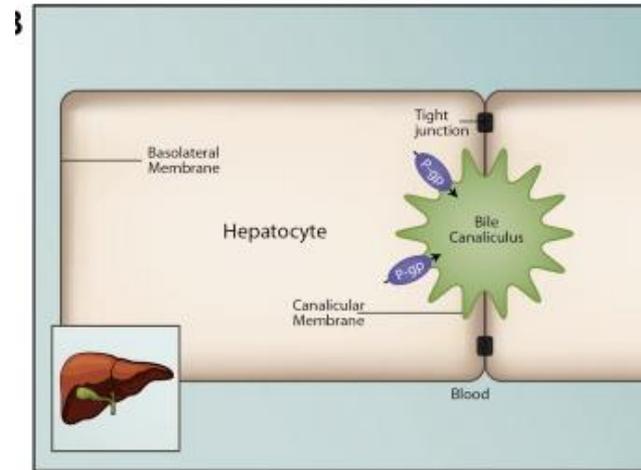
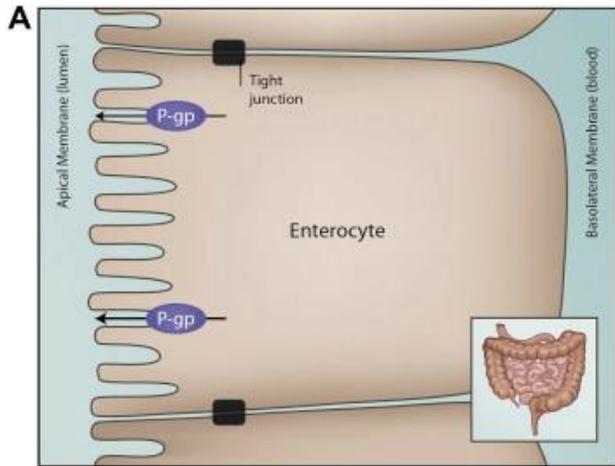
ATP



PHARMACOCINÉTIQUE : LA P-GP LOCALISATION



PHARMACOCINÉTIQUE : LA P-GP LOCALISATION



PHARMACODYNAMIE : TRANSPORTEUR ET RÉSISTANCE

INHIBITEURS DE P-GP

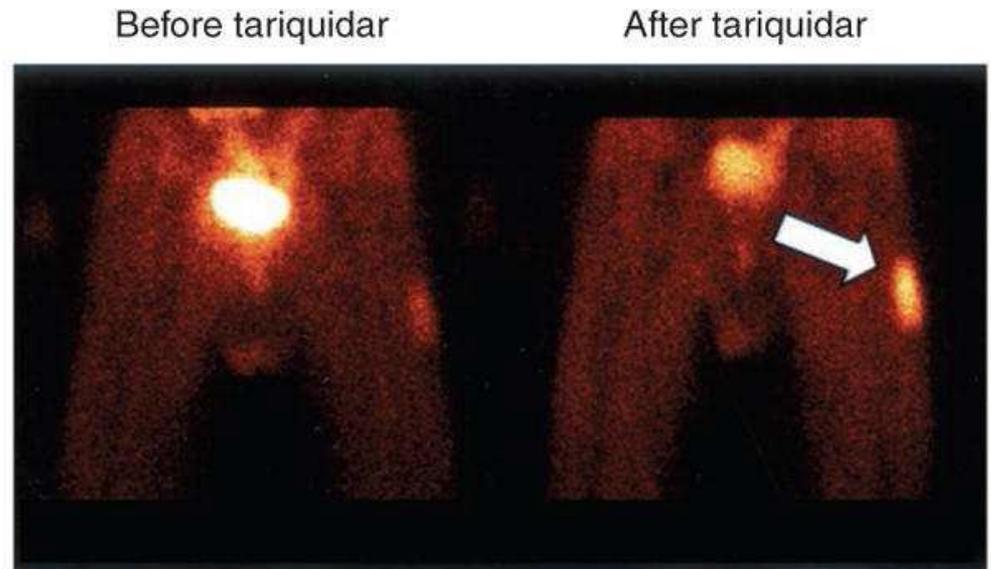
- * Inhibiteurs de première génération
 - * Inhibiteurs calciques, ciclosporine, quinine
 - * Efficacité limitée
 - * Effets pharmacologiques propres
 - * Toxicité car altérations pharmacocinétiques ++
- * Inhibiteurs de deuxième génération
 - * Dexvérapamil, PSC-833 (analogue CsA)
 - * Pas de propriétés 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