



(index.php)



[Accueil](#)

(index.php)

[FAQ \(faq.php\)](#)

[Contactez nous](#)

(contact.php)

## Journal of Gen

[Accueil \(journals.php?journal=20\)](#)    [Comité éditorial \(editorboard.php?journal=20\)](#)

[Des lignes directrices](#)    [Problèmes spéciaux \(specialIssues.php?journal=20\)](#)

[Des articles](#)    [Soumettre un manuscrit \(manuscript.php?journal=20\)](#)

[Indexage \(indexing.php?journal=20\)](#)

article de recherche

### **E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®) -Réponse à la dopamine induite dans la maladie de Parkinson: effets liés à la pharmacogénétique**

**Ramón Cacabelos \***, **Lucía Fernandez-Novoa**, **Ramón Alejo**, **Lola Corzo**, **Margarita Alcaraz**, **Laura Nebriil**, **Pablo Cacabelos**, **Carmen Fraile**, **Iván Carrera** et **Juan C. Carril**

**Auteur correspondant:** Prof. Dr. Ramón Cacabelos, Centre de recherche biomédicale EuroEspes, Institut de médecine et de médecine génomique, 15165-Bergondo, La Corogne, Espagne, Tél.: + 34-981-780505; Fax: + 34-981-780511; Courriel: rcacabelos@euroespes.com

**Reçu** le 6 juillet 2016; **Accepté:** 10 juillet 2016; **Publié:** 28 juillet 2016;

**Citation:** R. Cacabelos, L. Fernández-Novoa, R. Alejo, L. Corzo, M. Alcaraz et al. (2016) Réponse induite par la dopamine induite par E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®) dans la maladie de Parkinson: Effets liés à la pharmacogénétique. J Genomic Med Pharmacogenomics, 1 (1): 1-26.

### LIENS RAPIDES

[SOUMETTRE UN MANUSCRIPT \(subManuscript.php?journal=20\)](#)

[RECOMMANDER LE JOURNAL \(recommendjournal.php\)](#)

[ABONNEZ-VOUS AUX ALERTES](#)

### JOURNAUX CONNEXES

Protéomique  
et  
bioinformatique:  
recherches

**Droits d'auteur:** © 2016 Cacabelos, R. Fernández-Novoa, A. Alejo, R. Corzo, M. Alcaraz, et al. Ceci est un article en accès libre distribué sous les termes de la licence Creative Commons Attribution, qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, moyennant mention de l'auteur et de la source d'origine.

Abstrait	<b>Texte intégral</b>	Références	les tables
Images	PDF		

## INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative en importance chez les personnes âgées, après la maladie d'Alzheimer. Avec une prévalence comprise entre 35,8 et 100 000 et 12 500 sur 100 000 et une estimation annuelle de l'incidence allant de 1,5 sur 100 000 à 346 sur 100 000 dans différents pays [1-3], la MP devient un problème de santé majeur lié à l'âge [4,5]. . La méta-analyse des données mondiales indique une prévalence croissante de la MP avec l'âge (41 pour 100 000 en 40 à 49 ans; 107 en 50 à 59 ans; 173 en 55 à 64 ans; 428 en 60 à 69 ans; 425 en 65- 74 ans; 1087 entre 70 et 79 ans et 1903 pour 100 000 personnes âgées de plus de 80 ans), reflétant également une distribution caractéristique par localisation géographique (une prévalence de 1 601 sur 100 000 chez les patients d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Australie et une prévalence de 646 pour 100 000 chez les patients asiatiques) [6]. La MP est plus prévalente chez les hommes (1729 pour 100 000,> 65 ans) que chez les femmes (1644 sur 100 000), avec une prévalence maximale dans le groupe d'âge de  $\geq 90$  ans (4633 cas pour 100 000) et une prévalence moyenne de 1680 pour cent. 100 000 chez les personnes de plus de 65 ans [7]. Prévalence et incidence Les rapports hommes / femmes augmentent de 0,05 et 0,14, respectivement, par tranche de 10 ans. L'incidence est similaire chez les hommes et les femmes de moins de 50 ans (ratio M / F <1,2) et 1,6 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes de plus de 80 ans.années [8]. En outre, la MP coexiste

en cours  
(journals.php?  
journal=53&journal\_title=Proteomics  
&  
Bioinformatics:  
Current  
Research)

Progrès de la  
recherche en  
nanomédecine  
et en  
nanotechnologie  
(journals.php?  
journal=27&journal\_title=Advances  
in  
Nanomedicine  
and  
Nanotechnology  
Research)

Journal de  
recherche  
sur la santé  
et la sécurité  
des femmes  
(ISSN: 2577-  
1388)  
(journals.php?  
journal=28&journal\_title=Journal  
of Womens  
Health &  
Safety  
Research(ISSN:  
2577-1388))

Journal  
international  
de génétique  
et de biologie  
fongiques  
(journals.php?  
journal=45&journal\_title=International  
Journal of  
Fungal  
Genetics and  
Biology)

Journal de  
recherche en  
météorologie  
agricole et

avec la démence dans plus de 25% des cas et avec la dépression dans plus de 30% des cas dans certains pays [7].

Associée à différents facteurs de risque potentiellement pathogènes (toxines, médicaments, pesticides, microtraumatismes cérébraux, lésions cérébrovasculaires focales, défauts génomiques), la neuropathologie de la MP se caractérise par une perte sélective de neurones dopaminergiques dans la substance noire paralysée, avec une implication étendue d'autres structures du système nerveux central et les tissus périphériques. La neurodégénérescence liée à la MP est susceptible de se produire plusieurs décennies avant l'apparition des symptômes moteurs (rigidité, bradykinésie, tremblements au repos) [9].

L'introduction de la L-DOPA dans les années 1960 a marqué une avancée décisive dans le traitement de la MP et reste le traitement symptomatique le plus efficace dans les troubles parkinsoniens [10]. En plus des précurseurs de la dopamine (L-DOPA), d'autres traitements symptomatiques de la MP incluent les agonistes de la dopamine (amantadine, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide, pramipexole, ropinirole, rotigotine), des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (séléniline), et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (entacapone, tolcapone) [11] ( **tableau 1**). La complication initiale de la L-DOPA à long terme est le phénomène de «fatigue» [12,13], ainsi que des fluctuations motrices et une dyskinésie qui se développent lors de l'utilisation de L-DOPA et d'agonistes de la dopamine [10,14]. Diverses approches pharmacologiques dopaminergiques et non dopaminergiques ont été développées pour gérer ces complications, notamment les nouvelles formulations de L-DOPA, les inhibiteurs de la COMT (opicapone), les agonistes de la dopamine, les antagonistes de l'adénosine A2A (istradefylline, le préladenant, le tozadenant), le glutamatergic N-méthyl-d -partpartate ( Antagonistes du NMDA), agents sérotoninergiques (eltoprazine) et modulateurs du glutamate mGluR5 (mavoglurant), avec

forestière  
(journals.php?  
journal=52&journal\_title=Journal  
of Agriculture  
and Forest  
Meteorology  
Research)

Journal de  
biochimie et  
de médecine  
moléculaire  
(journals.php?  
journal=29&journal\_title=Journal  
of  
Biochemistry  
& Molecular  
Medicine)

Alimentation  
et nutrition:  
recherches  
en cours  
(ISSN: 2638-  
1095)  
(journals.php?  
journal=17&journal\_title=Food  
& Nutrition:  
Current  
Research(ISSN:  
2638-1095))

des résultats controversés [15,16]. Polypharmacie avec antidépresseurs, antipsychotiques, médicaments urologiques, analgésiques,

De plus, les complications gastro-intestinales (constipation, sialorrhée, dysphagie, difficultés de mastication, suffocation / aspiration) [18], problèmes cardiovasculaires [19], modifications neuroendocriniennes et troubles psychiatriques sont fréquentes chez les patients MP traités de manière chronique par des antiparkinsoniens classiques [11,18]. .

Nous introduisons ici pour la première fois E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®), un nouveau composé biopharmaceutique, obtenu au moyen de procédures biotechnologiques non dénaturantes à partir de composants structurels de *Vicia faba*.L., pour la prévention et le traitement de la MP [20]. Des études précliniques (in vitro) ont révélé que l'atrémérine est un neuroprotecteur puissant dans (i) des cultures de cellules de neuroblastome humain SH-SY5Y; (ii) des tranches d'hippocampe dans des conditions de privation d'oxygène et de glucose; et (iii) coupes striatales dans des conditions de neurotoxicité induites par la 6-OHDA. Des études in vivo ont montré qu'Atremorine (i) protège contre la neurodégénérescence dopaminergique induite par la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP); (ii) inhibe l'activation de la microglie et la neurotoxicité induites par la MPTP dans la substance noire; et (iii) améliore la motricité chez des souris atteintes de neurodégénérescence induite par MPTP [20,21]. Des études cliniques menées chez des patients non traités ayant reçu pour la première fois de l'aérorémérine (jamais traité auparavant avec des antiparkinsoniens) ont révélé que cette substance augmente la neurotransmission dopaminergique et augmente de 200 à 500 fois le taux plasmatique de dopamine. Chez les patients traités de façon chronique par la L-DOPA ou d'autres médicaments antiparkinsoniens, Atremorine induit une réponse dopaminergique d'une ampleur similaire à celle observée chez les patients non traités précédemment. L'atrémérine est également un puissant régulateur de la noradrénaline

et des hormones hypophysaires telles que la prolactine et l'hormone de croissance, qui sont sous contrôle supra-hypothalamique de la neurotransmission dopaminergique. De plus, cette réponse dopaminergique est associée au profil pharmacogénétique des patients [20]. Chez les patients traités de façon chronique par la L-DOPA ou d'autres médicaments antiparkinsoniens, Atremorine induit une réponse dopaminergique d'une ampleur similaire à celle observée chez les patients non traités précédemment. L'atremérine est également un puissant régulateur de la noradrénaline et des hormones hypophysaires telles que la prolactine et l'hormone de croissance, qui sont sous contrôle supra-hypothalamique de la neurotransmission dopaminergique. De plus, cette réponse dopaminergique est associée au profil pharmacogénétique des patients [20]. Chez les patients traités de façon chronique par la L-DOPA ou d'autres médicaments antiparkinsoniens, Atremorine induit une réponse dopaminergique d'une ampleur similaire à celle observée chez les patients non traités précédemment. L'atremérine est également un puissant régulateur de la noradrénaline et des hormones hypophysaires telles que la prolactine et l'hormone de croissance, qui sont sous contrôle supra-hypothalamique de la neurotransmission dopaminergique. De plus, cette réponse dopaminergique est associée au profil pharmacogénétique des patients [20].

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **Patients et traitement**

Patients (N = 119; âge: 61,11 ± 1,54 ans) des deux sexes (58 femmes, âge: 59,74 ± 2,21; 61 hommes, âge: 62,42 ± 3,16 ans) atteints de troubles parkinsoniens (PD idiopathique, 49 ans; Hémiparkinsonisme, 4 ans; Vasculaire PD, 24; PD post-traumatique, 10; PD toxique, 10; Complexe Parkinson-Dementia, 13; Syndrome extrapyramidal congénital, 5; PD associée à Cadasil, 1; PD familiale, 3) ont été recrutés pour cette étude. Les patients sélectionnés ont été divisés en deux groupes: (i) patients non traités (U; N = 77, âge: 58,81 ± 2,07 ans), qui n'avaient jamais reçu d'antiparkinsonien auparavant;

et (ii) patients traités de manière chronique (T) avec de la L-DOPA et d'autres médicaments antiparkinsoniens (N = 42 ans, âge:  $65,33 \pm 2,04$  ans) ( **Tableau 2**).). Tous les patients ont subi, avec consentement éclairé, le protocole suivant: (i) examen clinique (neurologique, psychiatrique), (ii) analyses de sang et d'urine ( **tableau 2**), (iii) évaluation neuropsychologique (MMSE, ADAS, Hamilton-A / D , GDS, UPDRS, Hoehn et Yahr Staging, Schwab et England ADL Scale) ( **tableau 2**), (iv) évaluation cardiovasculaire (EKG), (v) neuroimagerie structurale (IRM cérébrale), (vi) neuroimagerie fonctionnelle (cartographie cérébrale, topographie optique), (vii) évaluation génétique (APOE) et (viii) profil pharmacogénétique (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 / 5).

Tous les patients ont reçu une dose orale unique de 5 g d'E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®) ( **tableau 3** ) le matin pour éviter les variations circadiennes des paramètres biochimiques et hormonaux. Des échantillons de sang ont été obtenus avant la prise d'Atremorine et 60 minutes plus tard.

### **méthodes analytiques**

Des échantillons de sang veineux ont été prélevés après une nuit de jeûne chez des patients en position couchée. Le sang a été recueilli dans des tubes de séparation de sérum BD Vacutainer tandis que le sang destiné à l'analyse de la dopamine plasmatique a été collecté dans des tubes contenant de l'EDTA. Les échantillons pour l'analyse de la dopamine ont été immédiatement placés sur de la glace et centrifugés à 3000 tr / min, à 4 ° C, pendant 10 minutes, peu de temps après l'extraction veineuse [22]. Les tubes de sérum ont été laissés à la coagulation à température ambiante pendant 30 minutes avant le traitement et ont été centrifugés dans les 60 minutes suivant le prélèvement dans les mêmes conditions que les tubes EDTA. Après centrifugation réfrigérée, le sérum et le plasma ont été retirés des cellules sanguines [23] et placés dans un récipient à échantillon approprié. Des aliquotes de plasma pour la détermination de la dopamine fractionnée ont été conservées à -20 ° C pendant au plus une semaine et

purifiées avec de l'albumine jusqu'à leur analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) avec détection électrochimique [24,25]. Le système HPLC consistait en une pompe (515 Waters, États-Unis), un échantillonneur automatique (717 Waters, États-Unis), une colonne chromatographique (Resolve C18 Waters, États-Unis), un détecteur électrochimique (2465 Waters, États-Unis) et un logiciel de données de chromatographie chromatographique Empower2 (Waters, États-Unis).

### Analyse de génotype

L'ADN a été extrait du sang périphérique à l'aide de colonnes d'extraction Qiagen (Qiagen, Hilden, Allemagne). Au total, 13 polymorphismes mononucléotidiques (SNP) et 1 polymorphisme de variation du nombre de copies (CNV) provenant de 6 gènes différents ( **tableau 4** ) ont été génotypés. Les allèles APOE  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  et  $\epsilon 4$  ont été définis par les SNPs rs429358 (3932T> C Cys112Arg) et rs7412 (4070C> T, Arg158Cys). Les allèles du *CYP2D6* ont été identifiés comme suit: \* 1 (type sauvage), \* 1xN (duplication de gène), \* 3 (rs35742686, 775delA, Arg259Glyfs), \* 4 (rs3892097, 506-1G> A), \* 5 (suppression de gène), \* 6 (rs5030655, 454delT, Trp152Glyfs) et \* 41 (rs28371725, 985 + 39G> A). Les allèles *CYP2C9* étaient \* 1 (type sauvage), \* 2 (rs1799853, 430C> T, Arg144Cys) et \* 3 (rs1057910, 1075A> C, Ile359Leu). *CYP2C19* les allèles étaient \* 1 (type sauvage), \* 2 (rs4244285, 681G> A, Pro227Pro) et \* 17 (rs12248560, -806C> T). Les allèles du *CYP3A4* étaient \* 1 (type sauvage), \* 1G (rs2242480, 1026 + 12G> A) et \* 22 (rs35599367, 522-191C> T). Les allèles du *CYP3A5* étaient \* 1 (type sauvage), \* 3 (rs776746, 219-237G> A). L'amplification RT-PCR (réaction en chaîne de la polymérase en temps réel) a été réalisée à l'aide de tests TaqMan pour les SNP utilisant le système de PCR en temps réel StepOne Plus (Life Technologies, Waltham, Massachusetts, États-Unis) et / ou les puces à ADN TaqMan<sup>®</sup> OpenArray<sup>®</sup> pour QuantStudio<sup>™</sup> 12K Flex Système PCR en temps réel.

L'analyse du génotypage OpenArray® a été réalisée à l'aide du logiciel Genotyper (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, États-Unis).

### **analyses statistiques**

Les données ont été analysées à l'aide des logiciels IBM SPSS Statistics 20 et SigmaPlot 10.0. Les comparaisons entre les groupes ont été étudiées par test t, test de somme de rang de Mann-Whitney, correction du chi carré sans correction de Yates et analyse de corrélation de Fisher et exact de Pearson (régression non linéaire, statistique de Durbin-Watson, test de normalité, test de variance constante, confiance à 95%) . Toutes les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SE et le degré de signification est considéré lorsque  $p < 0,05$ .

## **RÉSULTATS**

### **Taux basaux de dopamine**

L'atrémerine a été bien tolérée par 100% des patients et aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les patients U ou T. L'amélioration clinique a duré de 3 à 12 heures chez les patients U.

Les taux basaux d'AD dans l'ensemble du groupe étaient de  $762,28 \pm 296,94$  pg / mL (extrêmes: 8-30318 pg / mL) et étaient inférieurs chez les femmes ( $232,05 \pm 107,33$  pg / mL) par rapport aux hommes ( $1266,44 \pm 564,98$  pg / mL) ( $p = 0,03$ ). Des différences drastiques ont été observées dans les taux d'AD basaux entre les patients non traités (U) ( $11,22 \pm 0,29$  pg / mL) et les patients traités de manière chronique par des antiparkinsoniens (T) ( $2139,23 \pm 804,72$  pg / mL) ( $p < 0,001$ ). Les taux basaux de DA chez les patients U étaient inférieurs à 20 pg / mL dans pratiquement 100% des cas, avec une homogénéité nette; Cependant, chez les patients T, les niveaux de DA étaient extrêmement variables, allant de  $> 20$  à 30318 pg / mL).

### **Réponse à la dopamine induite par l'atémimine**

Une dose orale unique d'Atremorine (5 g) a entraîné une augmentation des taux de DA allant jusqu'à  $4556,61 \pm 678,95$  pg / mL ( $p < 0,001$ ) ( **Figure 1**). Chez les patients U, les taux de DA ont augmenté de  $11,22 \pm 0,29$  à  $2041,24 \pm 249,12$  pg / mL ( $p < 0,001$ ), avec un taux de

réponse de 100%, et chez les patients T, les taux de DA ont augmenté de  $2139,23 \pm 804,72$  à  $9168,11 \pm 1657,27$  pg / mL (  $p < 0,001$ ) après une heure ( **Figure 2**), avec un taux de réponse de 98% ( **Figure 2**). Aucune différence significative dans l'amplitude de la réponse n'a été observée entre les femmes et les hommes.

### **Pharmacogénétique de la réponse à la dopamine induite par l'atémine**

La réponse plasmatique de l'AD à Atremorine était en partie associée au génotype APOE des patients ainsi qu'à leur profil pharmacogénétique. Les taux basaux de DA étaient très différents chez les porteurs d'allèles APOE-2 ( $294,89 \pm 155,92$  pg / mL), APOE-3 ( $752,20 \pm 314,20$  pg / mL) et d'allèles APOE-4 ( $2121,63 \pm 1212,97$  pg / mL), avec une différences entre les transporteurs APOE-2 et APOE-4 (  $p < 0,05$ ); Cependant, l'augmentation de l'AD liée à l'allèle APOE était similaire chez les porteurs d'APOE-2 ( $7765,36 \pm 2040,83$  pg / mL), d'APOE-3 ( $4469,67 \pm 717,18$  pg / mL) et d'APOE-4 ( $5434,77 \pm 1830,97$  pg / mL), bien que L'ampleur de la réponse aux niveaux de base était la plus forte chez les porteurs d'APOE-2 et plus faible chez les porteurs d'APOE-4.

La distribution et la fréquence des génotypes APOE étaient les suivantes: APOE-2/2 0%, APOE-2/3 14,53%, APOE-2/4 1,71%, APOE-3/3 58,12%, APOE-3/4 25,64% et APOE-4/4 0% ( **tableau 5** ). Les taux de DA ont augmenté de  $327,64 \pm 173,00$  à  $7540,64 \pm 2273,79$  pg / mL chez les porteurs de l'APOE-2/3 (  $p < 0,001$ ) ( **Figure 3**); de  $16,50 \pm 4,50$  à  $9675,50 \pm 2236,50$  pg / mL dans 2 cas hébergeant le génotype APOE-2/4; de  $292,97 \pm 128,93$  à  $3471,83 \pm 697,81$  pg / mL chez les porteurs de l'APOE-3/3 (  $p < 0,001$ ) ( **Figure 4**); et de  $2290,40 \pm 1305,93$  à  $5095,52 \pm 1959,83$  pg / mL (  $p < 0,001$ ) chez des porteurs de APOE-3/4 ( **figure 5**). Des différences significatives ont été trouvées entre les patients U et T en fonction de leur génotype APOE ( **Figure 6-8**). Les niveaux de DA chez les patients U APOE-2/3 ont augmenté de  $11,75 \pm 1,31$  à  $2799,37 \pm 303,52$  pg / mL (  $p < 0,001$ ); et de  $608,44 \pm 303,52\%$  à  $11755,00 \pm 3628,85$  pg / mL (  $p < 0,001$ ) chez les patients T ( **figure 6**). Dans

U APOE-3/3, les taux de DA des porteurs augmentaient de  $10,75 \pm 0,34$  à  $1964,37 \pm 269,80$  pg / mL ( $p < 0,001$ ), et chez les porteurs de T APOE-3/3, les taux de DA passaient de  $970,30 \pm 406,32$  à  $7089,75 \pm 2104,76$  / mL ( $p < 0,001$ ) ( **figure 7**). Chez les porteurs U APOE-3/4, les taux de DA sont passés de  $12,10 \pm 0,57$  à  $1652,60 \pm 338,24$  pg / mL ( $p < 0,001$ ), alors que les porteurs du T APOE-3/4 ont répondu à Atremorine avec une augmentation des niveaux de DA de  $5412,08 \pm 2558,37$ .  $10463,16 \pm 3817,54$  ( $p = 0,14$ ) ( **figure 8**).

Des différences importantes ont également été observées dans la réponse de DA à Atremorine chez des patients présentant une capacité enzymatique métabolique différente associée aux génotypes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 / 5, en fonction de leur état de développement extensif (EM), intermédiaire (IM), faible (PM), métaboliseurs rapides (RM) ou ultra-rapides (UM) ( **Figure 9-12**).

Les géno-phénotypes du CYP2D6 étaient les suivants: EM 53,45%, IM 33,62%, PM 4,31% et UM 8,62% ( **Tableau 5**). Les niveaux de DA ont augmenté de  $633,46 \pm 490,67$  à  $3517,50 \pm 666,66$  pg / ml ( $p < 0,001$ ) dans les CYP2D6-EM, de  $528,15 \pm 347,11$  à  $5098,87 \pm 1441,70$  pg / ml ( $p < 0,001$ ) dans les CYP2D6-IM, de  $14,00 \pm 2,51$   $2721,60 \pm 705,35$  pg / ml ( $p = 0,008$ ) dans le CYP2D6-PM et de  $2043,50 \pm 901,24$  à  $8719,60 \pm 3688,79$  pg / ml ( $p = 0,01$ ) dans le CYP2D6-UM ( **tableau 5, figure 9**).

Les géno-phénotypes du CYP2C19 étaient respectivement de 69,83%, 22,41%, 0,86% et 6,90% pour les EM, IM, PM et UM ( **Tableau 5**). Les CYP2C19-EM ont montré une augmentation des niveaux de DA de  $417,43 \pm 197,01$  à  $4657,77 \pm 880,92$  pg / ml ( $p < 0,001$ ), alors que dans les CYP2C19-IM et UM, les niveaux de DA sont passés de  $1463,23 \pm 1167,20$  à  $4314,11 \pm 1345,21$  pg / ml ( $p < 0,001$ ) et de  $1018,25 \pm 660,93$  à  $3031,25 \pm 871,10$  pg / mL ( $p = 0,03$ ), respectivement ( **Figure 10**).

La fréquence des CYP2C9-EM, des IM et des PM était respectivement de 60,17%, 34,75% et 5,06%. Dans les CYP2C9-EM, les niveaux de DA sont passés de  $793,84 \pm 447,23$  à  $4123,12 \pm 867,18$  pg / mL ( $p < 0,001$ ). Les CYP2C9-IM ont présenté une augmentation des niveaux de DA de  $529,92 \pm 335,24$  à  $5332,51 \pm 1222,67$  pg / mL ( $p < 0,001$ ); toutefois, cette réponse, bien que quantitativement importante (de  $797,50 \pm 498,17$  à  $2096,83 \pm 841,07$  pg / mL), n'était pas significative ( $p = 0,13$ ) dans le CYP2C9-PM ( **tableau 5, figure 11**).

Les taux de DA dans le CYP3A4 / 5-EM (84,91%) ont augmenté de  $414,84 \pm 171,33$  à  $3\ 499,41 \pm 585,08$  pg / mL ( $p < 0,001$ ). Dans le CYP3A4 / 5-IM (10,38%), les taux de DA sont passés de  $342,36 \pm 275,76$  à  $6463,63 \pm 2735,78$  pg / mL ( $p < 0,001$ ); et dans le CYP3A4 / 5-RM, les niveaux de DA sont passés de  $10,80 \pm 0,73$  à  $1095,40 \pm 174,21$  pg / mL ( $p = 0,008$ ) une heure après la prise d'Atremorin ( **Tableau 5, Figure 12**).

## DISCUSSION

Cette première étude clinique sur Atremorine chez des patients atteints de troubles parkinsoniens démontre clairement le puissant effet de ce nouveau bioproduit sur la dopamine plasmatique ( **Figure 1** ) chez les patients non traités et les patients traités de manière chronique avec des antiparkinsoniens classiques ( **Figure 2** ). Cet effet pro-dopaminergique peut être attribué à la riche teneur en L-DOPA naturelle (concentration moyenne de 20 mg / g) dans la composition d'Atremorine ( **tableau 2** ). Cependant, l'effet neuroprotecteur de ce produit nutraceutique sur les neurones dopaminergiques, démontré *in vitro* études [20] et dans des modèles animaux de PD [21], ne peut être attribué à la L-DOPA, mais à d'autres constituants intrinsèques (facteurs neurotrophiques sélectifs) du composé [20]. Cette étude montre également que 100% des sujets non traités Les patients atteints de MP présentent une hypodopaminémie dramatique, avec des taux plasmatiques de DA inférieurs à 20 pg / mL ( **Tableau 5** ) et que les patients atteints de MP sous traitement prolongé par la L-DOPA et / ou les médicaments antiparkinsoniens conventionnels présentent un statut hyperdopaminémique qui pourrait être à l'origine de ( i ) l'amélioration clinique des symptômes cardinaux de la MP à

court terme, (ii) le phénomène de «fatigue» [12,13], (iii) de fluctuations motrices et de dyskinésie [10,14], (iv) de complications systémiques (troubles gastro-intestinaux, cardiovasculaires dysrégulation hormonale) [18,19] et (v) troubles neuropsychiatriques (dépression, anxiété, psychose toxique) [11,18].

L'Atremorine est une option permettant de minimiser le phénomène de «dégradation», en prolongeant l'effet thérapeutique des médicaments antiparkinsoniens classiques et en réduisant les effets secondaires potentiels, car la co-administration de Atremorine avec d'autres médicaments antiparkinsoniens permet de réduire de 25 fois la dose de médicaments classiques. 50% avec amélioration des avantages cliniques et réduction des réactions indésirables aux médicaments à court et à long terme.

Cependant, bien que la poussée dopaminergique induite par Atremorine soit proportionnelle aux taux basaux de DA chez les patients U et TDP, avec une augmentation potentielle de 200 à 500 fois par rapport aux taux basaux, sa puissance réelle et ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sont fortement influencées par les facteurs génétiques et pharmacogénétiques. facteurs ( **tableau 5**). Les gènes impliqués dans le réseau pharmacogénétique comprennent des gènes pathogènes, mécanistes, métaboliques, de transport et pléiotropes [26,27], et tous ces gènes sont sous l'influence de modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, remodelage de l'histone / chromatine, régulation de l'ARNm) [28-30 ]. Ces dernières années, de nouvelles preuves ont démontré l'impact de la pharmacogénétique sur l'efficacité et la sécurité des médicaments anti-PD [11, 31-34] ( **Tableau 1** ). Dans le cas particulier de L-DOPA, le *Les gènes ANKK1, BDNF, LRRK2* et *PARK2* sont des gènes pathogènes potentiellement impliqués dans ses effets. Les gènes *CCK, CCKAR, CCKBR, DRD1, DRD2, DRD4, DRD5, GRIN2A, GRIN2B, HCRT, HOMER1, LMO3* et *OPRM1* sont des gènes mécanistes dont les produits influencent l'efficacité et la sécurité de la L-DOPA. La L-DOPA est un substrat d'enzymes codées par

les gènes *COMT*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *DBP*, *DDC*, *G6PD*, *MAOB*, *TH*, *UGT1A1* et *UGT1A9* responsables de son métabolisme. *SLC6A3* est le principal transporteur de L-DOPA; et *ACE*, *ACHE* et *APOE* sont des acteurs pléiotropes de l'efficacité et de la sécurité de la L-DOPA [11] ( **Tableau 1** ). *ADORA2A* Les SNP et les variantes de *HOMER1* peuvent être associés à une dyskinésie induite par la L-DOPA et à des symptômes psychotiques [35,36]. Un haplotype intégrant des polymorphismes -141CIns / Del, rs2283265, rs1076560, C957T, TaqIA et rs2734849 au niveau de la région du gène *DRD2* / *ANKK1* pourrait également être associé à un dysfonctionnement moteur induit par la L-DOPA [37]. *SLC6A3* est un modificateur génétique de la réponse du traitement à la L-DOPA dans la MP [38].

Nos résultats illustrent l'effet différentiel des variants de l'APOE sur la réponse dopaminergique induite par l'atémérine ( **Figure 3-8**, **Tableau 5**).APOE est un gène pléiotrope ayant une influence énorme sur la neurodégénérescence, la démence et les troubles cérébrovasculaires [39]. Il a également été largement démontré que les porteurs d'APOE-4 répondaient mal aux médicaments classiques utilisés dans la démence avec ou sans composant cérébrovasculaire [26,30,40-42]. Comme mentionné précédemment, chez les patients UPD, les taux basaux de DA sont très homogènes (<20 pg / ml) et Atremorine induit une augmentation spectaculaire des taux de DA (> 2000 pg / ml dans 80% des cas), en particulier chez APOE-2. transporteurs. Le seul cas U APOE-2/4, avec un taux d'AD basal de 12 pg / mL, a répondu avec une augmentation de l'AD jusqu'à 7439pg / mL); et le seul cas T APOE-2/4 dans notre échantillon, avec un taux basique de 21 pg / ml d'AD, a montré une augmentation de 11912 pg / ml de DA une heure après l'administration d'Atremorine. Selon nos données, les opérateurs APOE-2 sont les meilleurs intervenants ( **Figure 6** ), les transporteurs APOE-3

présentent une réponse intermédiaire (**Figure 7**) et les transporteurs APOE-4 présentent une réponse modérée (significative) (**Figure 8**).

De même, des réponses différentielles à la dopamine induites par l'atémérine et liées au CYP ont été observées (**Figure 9-12**). La L-DOPA est un substrat majeur des enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 / 5 [11] (**Tableau 1**). En supposant que le nombre de cas inclus dans cette étude est limité (et qu'un échantillon plus grand est nécessaire pour obtenir des conclusions définitives), en général, les CYP2D6-EM sont les meilleurs répondeurs, suivis des CYP2D6-IM; cependant, les CYP2D6-PM présentent une réponse plus faible, alors que les CYP2D6-UM présentent une réponse inégale, avec une grande hétérogénéité et une dispersion de la réponse (**Figure 9**). De manière presque identique, les CYP2C19-EM sont les meilleurs répondeurs, les CYP2C19-IM présentent une réponse intermédiaire (à partir de valeurs de DA basales supérieures à celles des EM) et les CYP2C19-UM présentent une réponse plus faible (significative) que les EM et les IM, probablement due. à une métabolisation plus rapide de la L-DOPA (**Figure 10**). Les CYP2C9-IM répondent mieux que les EM, et les CYP2C9-PM présentent une réponse médiocre et non significative (**Figure 11**). Enfin, les CYP3A4 / 5-IM répondent mieux à l'atémorine que les CYP3A3 / 4-EM, bien que les porteurs des deux géno-phénotypes soient d'excellents répondeurs et que les rares cas hébergeant un géno-phénotype CYP3A4 / 5-RM montrent une plus faible (significative) que les EM et les IM (**Figure 12**).

En conclusion, Atremorine est un nouveau bioproduit dérivé de *Vicia faba* pod doté de puissantes propriétés pro-dopaminergiques chez les patients MP. La réponse dopaminergique induite par l'atémérine est dépendante du génotype et est influencée par des variantes de gènes pléiotropes, telles que APOE et CYP2D6, CYP2C19,

CYP2C9 et CYP3A4 / 5, qui influencent le métabolisme de la L-DOPA ainsi que d'autres composants présents dans le complexe. composition de E-PodoFavalin-15999.

Chercher

Indexé dans Journaux populaires



Liens faciles

()



Open Access

()

(openAccess.php)



Journaux AZ

()

(atozJournals.php)



édacteur en

()

SciTech Central est sous licence Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs

3.0 Unported (submitManuscript.php)

Copyright © 2018 SciTech Central, Tous droits réservés. (submitManuscript.php)

Inscription à la newsletter

Name

Email



Trouve nous

SciTech Central Inc.

340 S Lemon Ave # 2725 Walnut, CA 91789 États-Unis

Tel: + 1-909-245-1470 Sans frais : + 1-888-880-9144

Email:

info@scitcentral.com contact@scitcentral.com

Adhésion

(membership.php)

FAQ

(faq.php)

Écrivez-nous

(mailto:info@scitcentral.com)

Groupes de journaux

Chimie

(browseBySubject.php?id=12)

Ingénierie

(browseBySubject.php?id=9)

Pharma

(browseBySubject.php?id=8)

Clinique

(browseBySubject.php?id=7)

Médical

(browseBySubject.php?id=6)