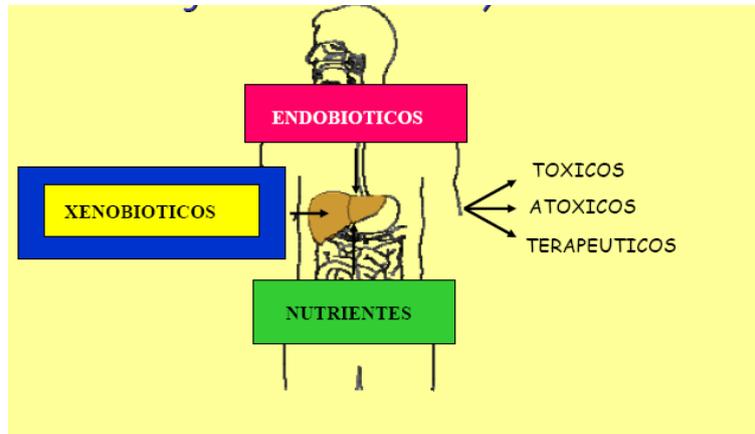


## Introducción

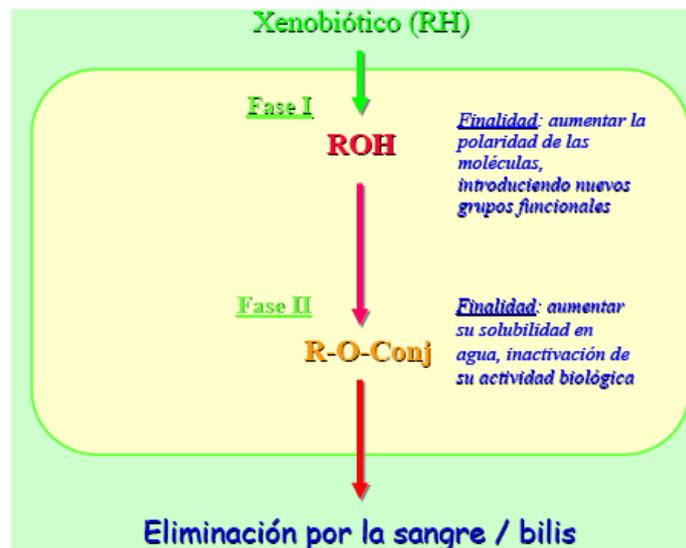
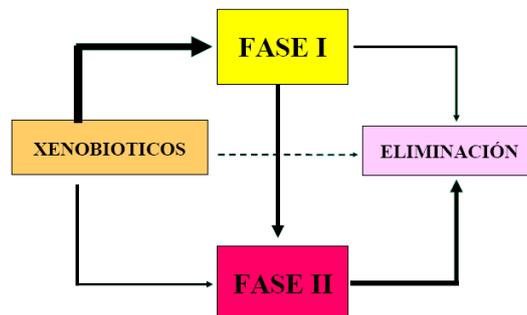
- ⇒ Al ingerir alimentos, absorbemos muchos compuestos que no tienen valor nutritivo para nuestro organismo.
- ⇒ Algunos de los compuestos ingeridos, podrían llegar a ser tóxicos si el organismo no los elimina y se acumulan en él.



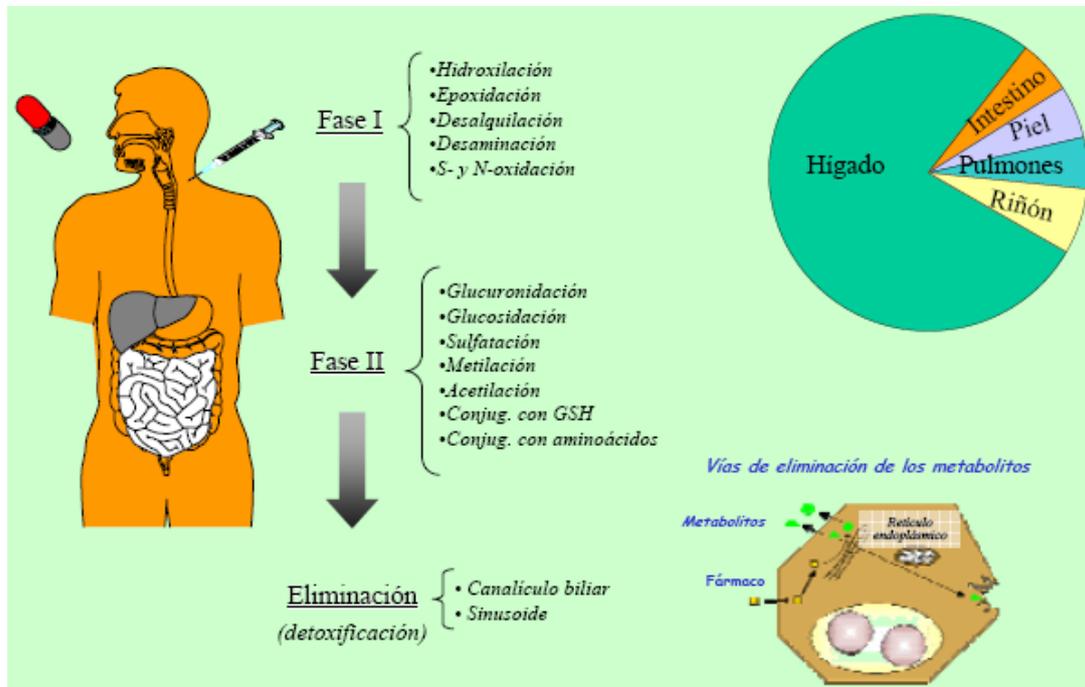
- ⇒ Lo mismo cabe decir de compuestos endógenos y exógenos administrados con fines terapéuticos.

## Fases en la transformación de xenobióticos

- ⇒ Los productos se deben biotransformar para facilitar su eliminación.
- ⇒ Los compuestos liposolubles son difíciles de eliminar por orina, añadiendo grupos solubles se facilita su eliminación.



- ⇒ **Reacción de Fase I:** reacciones en las que se introducen nuevos grupos funcionales en la molécula aumentando su polaridad y reactividad. Oxidaciones, etc.
- ⇒ **Reacción de Fase II:** Conjugación con moléculas endógenas de la célula. P. Ej. Ácido glucorónico, aumentando notablemente su solubilidad



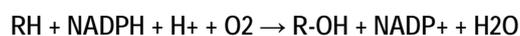
El órgano con mayor capacidad de eliminación es el hígado, seguido de la piel.

## Enzimas que participan en las reacciones

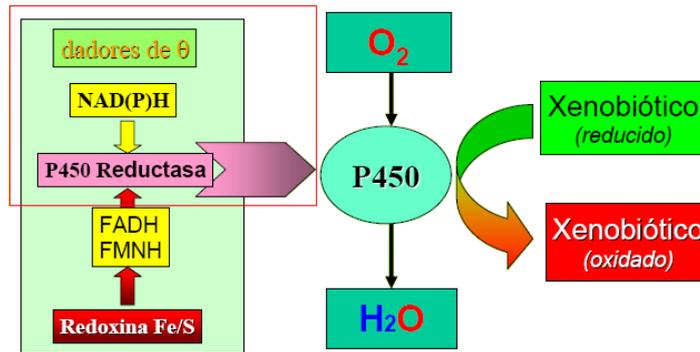
- ⇒ **Enzimas microsomaes extrahepáticos** (P450, FMN monooxigenasas [un O<sub>2</sub> lo transfieren a un compuesto y el otro a la formación de agua].
- ⇒ **Enzimas hepáticos microsomaes** (P450, FMN monooxigenasas)
- ⇒ **Enzimas hepáticos no-microsomaes:**
  - ⇒ Alcohol/ aldehído deshidrogenasa hidrolasas, reductasas (*Fase I*)
  - ⇒ Acetil transferasas, sulfato transferasas, GSH transferasas, glucoronil transferasas (*Fase II*)
- ⇒ Tipos de reacciones catalizadas por el citocromo P450
  - ⇒ Hidroxilación aromática
  - ⇒ Hidroxilación alifática
  - ⇒ N-Dealquilación
  - ⇒ O-Dealquilación
  - ⇒ Deaminación
  - ⇒ N-Oxidación
  - ⇒ Sulfoxidación

## El citocromo P450

- ⇒ Su cantidad es muy variable de unos seres humanos a otros, al igual que el resto de los citocromos.
- ⇒ Hemoproteína. Absorbancia a 450 nm (forma Fe<sup>++</sup>)
  - ⇒ Una cadena de 35-45 KDa y grupo prostético heme
  - ⇒ Asociado a otros componentes en la membrana del retículo endoplásmico
  - ⇒ Actividad "monooxigenasa"
  - ⇒ Baja especificidad de sustrato
- ⇒ *Estequiometría de la actividad "monooxigenasa" del Citocromo P450*

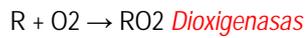


⇒ Origen de los electrones en las reacciones de oxidación catalizadas por P450

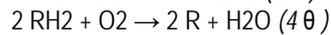
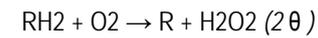


⇒ Hemoproteínas implicadas en reacciones de oxidación

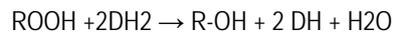
⇒ Oxigenasas



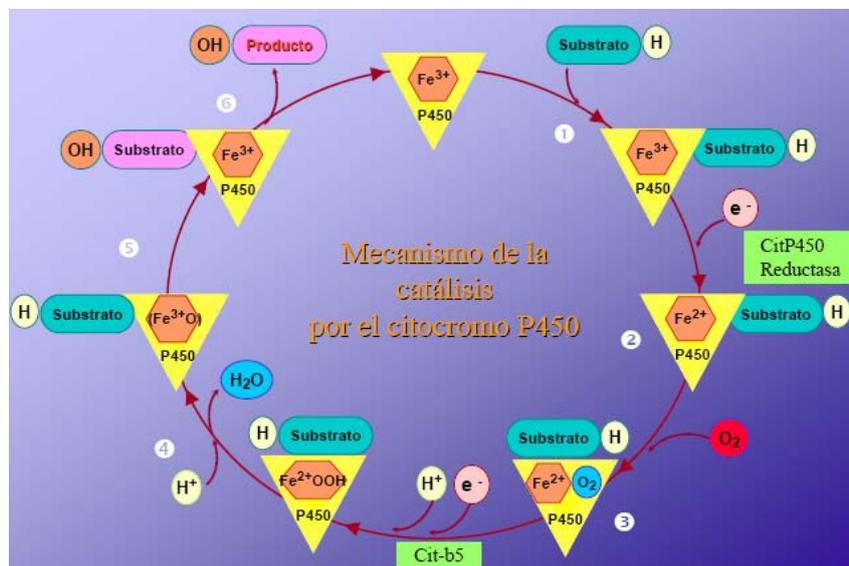
⇒ Oxidasas



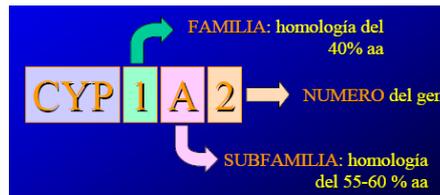
⇒ Peroxidasas



⇒ Mecanismo de la catálisis por el citocromo P450



## Nomenclatura del P450



⇒ Abundancia relativa y variabilidad de los CYPs implicados en el metabolismo humanos de fármacos y xenobióticos

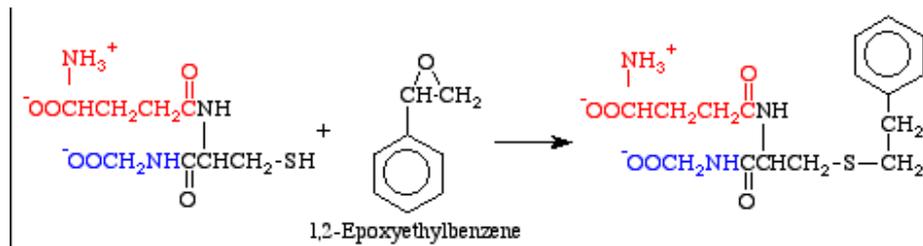
CYP	Abundancia (% total)	Grado de variabilidad
1A2	~ 13	~40-x
1B1	<1	
2A6	~4	~30 - 100-x
2B6	<1	~50-x
2C	~18	25-100-x
2D6	Hasta 2.5	>1000-x
2E1	Hasta 7	~20-x
3A4	Hasta 28	~20-x

⇒ Los CYPs también se expresan en tejido extrahepático

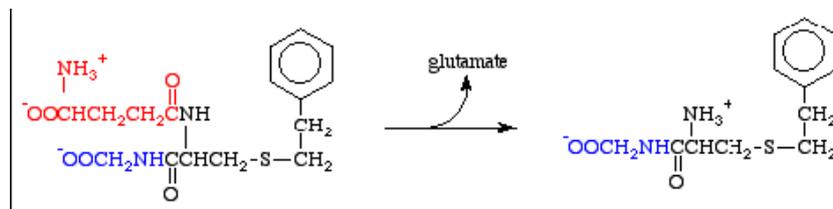
CYP	Tejido
1A1	Pulmón, riñón, intestino, piel, placenta...
1B1	Piel, riñón, próstata, glándula mamaria...
2A6	Pulmón, epitelio nasal
2B6	Intestino, pulmón
2C	Intestino delgado, laringe, pulmón
2D6	Intestino
2E1	Pulmón, placenta...
3A	Intestino, pulmón, placenta, feto, utero, riñón

## Enzimas de Conjugación

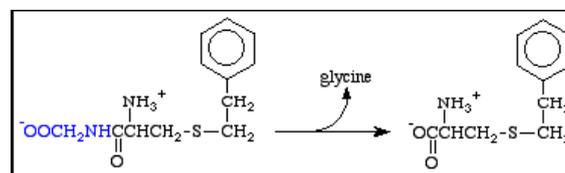
- ⇒ Con la conjugación favorecemos:
  - ⇒ La disminución de la toxicidad
  - ⇒ La hacemos más soluble y más fácil de eliminar
- ⇒ Glucuronidación (UDP-GT)
  - ⇒ 1-naphtol
  - ⇒ morphine
- ⇒ Conjugación con GSH (GSH-T)
  - ⇒ GSH-T $\alpha$  (subunidades 1 and 2)
  - ⇒ GSH-T $\mu$  (subunidades 3 and 4)
  - ⇒ GSH-T $\pi$  (subunidad 7)
- ⇒ Sulfotransferasas
  - ⇒ Phenol ST (ST1A1)
  - ⇒ N-hydroxy acetaminofluorene (ST1C1), estrogen sulfotransferase (ST1E2)
  - ⇒ Hydroxysteroid sulfotransferases (ST 20-21, ST 40-41, ST 60)
- ⇒ Conjugación con GSH y formación de derivados del ácido mercaptúrico
  - ⇒ El GSH interacciona con moléculas electrofílicas
    - ⇒ Para moléculas excesivamente reactivas producidas por P450.
    - ⇒ Se trata de recuperar todos los aminoácidos posibles del GSH cuando este se ha usado
    - ⇒ Ácido mercaptúrico: se encuentra en orina y es una molécula muy tóxica.
  - ⇒ Glutation S-transferasa



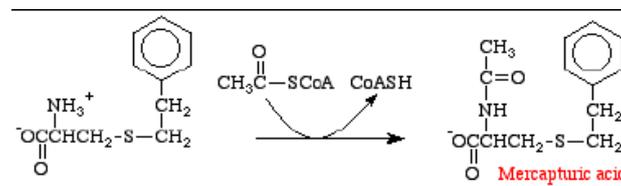
⇒  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa



⇒ Cisteinil glicinase:



⇒ N-acetil transferasa



⇒ Que el compuesto reciba ácido glucurónico, GSH... depende de su naturaleza y del metabolito fabricado por el P450.

## Variabilidad del Citocromo P450

⇒ GENOTIPO

⇒ *Polimorfismos genéticos*

⇒ FACTORES AMBIENTALES

⇒ Edad

⇒ Sexo

⇒ Raza

⇒ Dieta, estado nutricional

⇒ Estados patológicos

⇒ Inductores enzimáticos

⇒ FENOTIPO

⇒ Variabilidad en los niveles de enzimas

⇒ Diferencias en el metabolismo

⇒ Diferencias en la farmacocinética

⇒ **Un ejemplo: el polimorfismo del CYP2D6**

⇒ *Metabolismo de la debrisoquina*

⇒ El 7% de la población muestra una metabolización deficiente

⇒ Herencia autosomal recesiva

⇒ Afecta al metabolismo de 25 fármacos de uso común

⇒ Polimorfismos del P450

<i>Causa del polimorfismo</i>	<i>Consecuencia</i>
No se expresa el gen	Ausencia de metabolización
Defecto parcial	Descenso de la metabolización
Alteración funcional	Alteración de la especificidad
Varias copias del gen	Aumento de la metabolización

⇒ Factores ambientales que influyen la actividad de los CYPs

Nutrición	1A1;1A2;2E1; 3A3; 3A4,5
Tabaco	1A1;1A2
Alcohol	2E1
Fármacos	1A1,1A2; 2A6; 2B6; 2C; 2D6; 3A3, 3A4,5
Medioambientales	1A1,1A2; 2A6; 1B; 2E1; 3A3, 3A4,5

⇒ Las diferencias en el fenotipo de los enzimas metabolizantes de fármacos y sus consecuencias

- ⇒ Metabolizador lento: toxicidad
- ⇒ Normal: eficacia terapéutica
- ⇒ Metabolizador rápido: ineficacia terapéutica

⇒ Consecuencias del polimorfismo del CYP

- ⇒ Diferencias en la farmacocinética: biodisponibilidad, vida media
- ⇒ Farmacodinámicas: respuesta exagerada, ineficacia terapéutica
- ⇒ Interacciones medicamentosas
- ⇒ Producción anormal de metabolitos tóxicos

## Interacción fármaco-fármaco

⇒ Los niveles farmacológicos dependen de la cantidad en sangre de dicho fármaco. A su vez, la cantidad en sangre depende del metabolismo de degradación

⇒ El consumo repetido de un fármaco activa la transcripción de CYP que degradarán el fármaco y harán al sujeto "resistente".

⇒ El metabolismo de uno de los fármacos puede verse sensiblemente afectado por la presencia de otro que comparta el mismo enzima o grupo de enzimas para su metabolización

⇒ La concentración plasmática del fármaco A puede elevarse en presencia del fármaco B causando efectos tóxicos

⇒ El fenómeno de la inducción enzimática: ¿por qué es relevante?

⇒ Si un compuesto actúa como inductor enzimático, la expresión de ciertos enzimas de biotransformación aumentará tras la administración repetida del compuesto.

⇒ Cambios en la expresión de enzimas de biotransformación influyen la farmacocinética de los fármacos

⇒ Un fármaco cuya farmacocinética cambia el curso de su administración a un paciente es un fármaco de más difícil manejo clínico

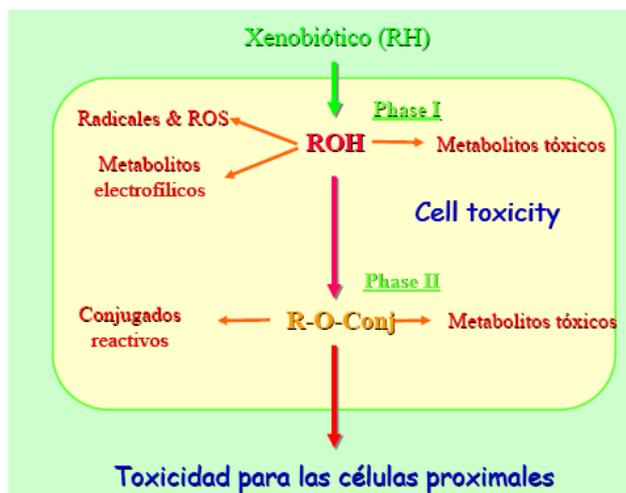
⇒ Inducción del P450 - Importancia

⇒ Fármacos que inducen su propio metabolismo ó la biotransformación de otros fármacos en el hombre

⇒ Grupo farmacológico Ejemplos

Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorio	Antipirina y fenilbutazona
Antibióticos	Rifampicina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Fenitoina
Antifúngicos	Griseofulvina
Antilipídemicos	Halofenato
Antimaláricos	Quinina
Diuréticos	Espironolactona
Psicotropos	Clorimipramina
Sedantes e hipnóticos	Barbitúricos
Esteroides	Testosterona
Vitaminas	Vitamina C

## Toxicidad como consecuencia del metabolismo



## Toxicidad hepática del paracetamol

- ⇒ El paracetamol (acetaminofeno) es un analgésico muy bien tolerado, y de toxicidad baja, que sin embargo puede ser fatal tras una sobredosis
- ⇒ El metabolismo del paracetamol es primariamente a través de su conjugación con sulfato (1), pero dado que la capacidad del organismo es limitada, si se aumenta la dosis de fármaco (1-2 g) se formarán también conjugados glucurónicos (2)
- ⇒ Si hay una sobredosis (>6g), cabe la posibilidad de que el fármaco se oxide (3) por el CYP2E1, formándose el intermedio reactivo N-Acetil-p-benzoquinona imina
- ⇒ Este intermedio, más reactivo y tóxico es conjugado con GSH y posteriormente eliminado como un derivado del ácido mercaptúrico
- ⇒ En el caso de una sobredosis mayor (>10g), y dado que la capacidad de producción y conjugación con GSH es limitada, el intermedio reactivo puede reaccionar con grupos SH de proteínas críticas, modificándolas (inactivándolas) y formando aductos covalentes
- ⇒ Ello lleva a una necrosis del hepatocito que se manifiesta como una insuficiencia hepática fatal
- ⇒ La administración de precursores de GSH (N-acetilcisteína) previene la toxicidad