

Bioquímica hepática

(VII) Metabolismo hepático de xenobióticos. Las reacciones hepáticas de detoxificación

Prof. J.V. Castell

Al ingerir alimentos, absorbemos muchos compuestos que no tienen valor nutritivo para nuestro organismo...

PAN ESPECIAL DE MOLDE

INGREDIENTES: Harina de trigo, Agua, Aceite Vegetal, Levadura, Azúcar, Sal, Suero Lácteo, Emulgentes (E-471 y E-481), Conservadores (E-281 y E-202), Vinagre y Estabilizador (E-412).

Manténgase en sitio fresco y seco.
Consumir preferentemente antes
de la fecha impresa: Ver cara frontal.

Peso
Neto: 600g

INGREDIENTES: Harina de trigo, Agua, Aceite Vegetal, Levadura, Azúcar, Sal, Suero Lácteo, Emulgentes (E-471 y E-481), Conservantes (E-281 y E-202), Vinagre y Estabilizador (E-412).

PREPARADO
PARA HACER

8

FLANES

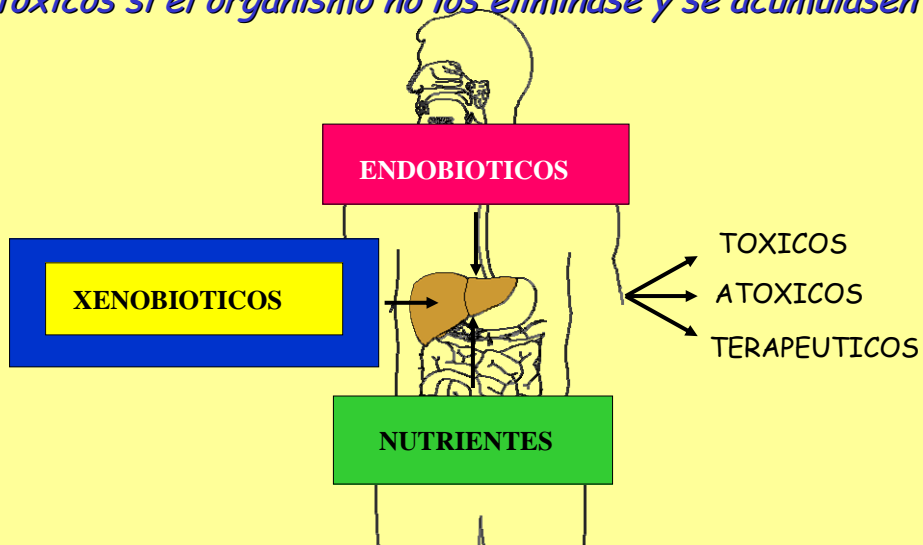
INGREDIENTES:
FLAN: AZÚCAR, FECULA,
ESTABILIZANTES Y
ESPESANTES (E-410 E-407),
SAL, VAINILLA Y COLORANTES
ARTIFICIALES AUTORIZADOS
(E-102 E-110).
CARAMELO LIQUIDO:
GLUCOSA LIQUIDA, AZÚCAR Y
CONSERVANTE (E-211).

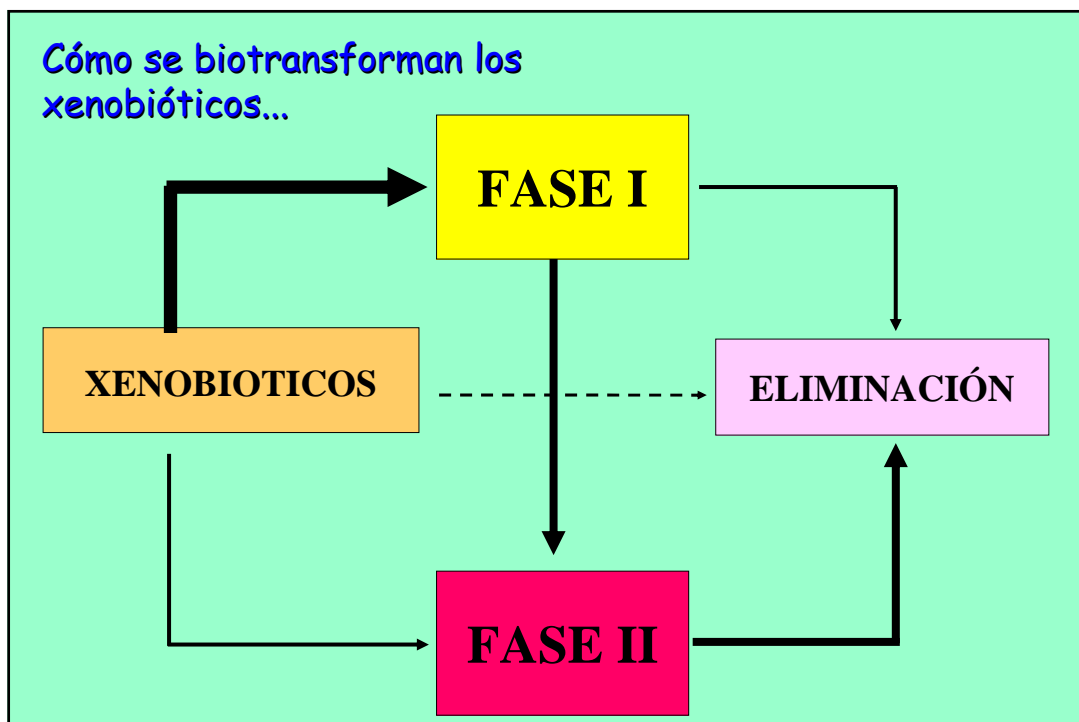
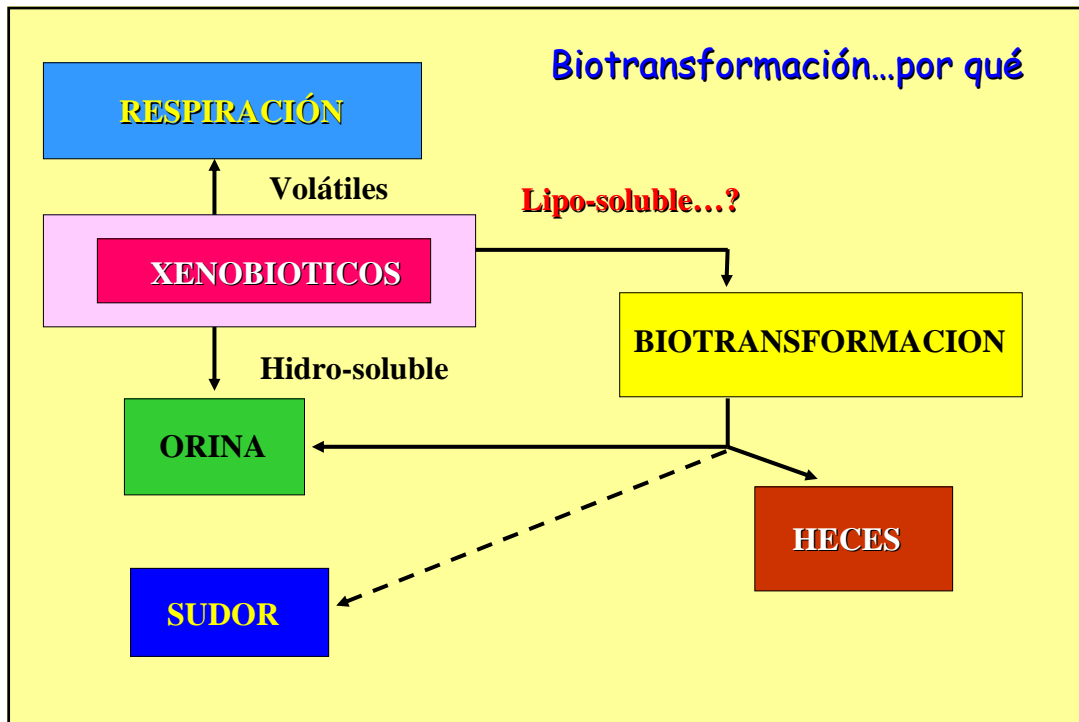
INGREDIENTES:
FLAN: AZÚCAR, FECULA,
ESTABILIZANTES Y
ESPESANTES (E-410 E-407),
SAL, VAINILLA Y COLORANTES
ARTIFICIALES AUTORIZADOS
(E-102 E-110).
CARAMELO LIQUIDO:
GLUCOSA LIQUIDA, AZÚCAR Y
CONSERVANTE (E-211)

Algunos de los compuestos ingeridos, podrían llegar a ser tóxicos si el organismo no los eliminase y se acumulasen en él...

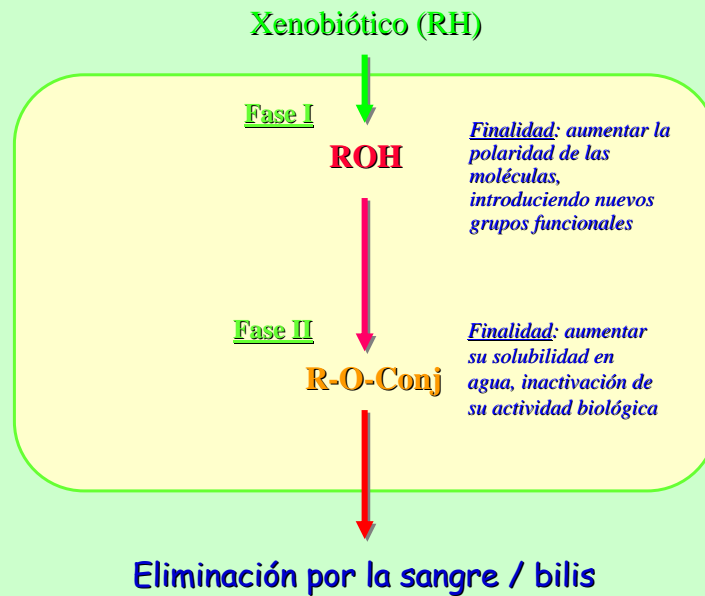
Lo mismo cabe decir de compuestos endógenos y exógenos administrados con fines terapéuticos...

Algunos de los compuestos ingeridos, podrían llegar a ser tóxicos si el organismo no los eliminase y se acumulasen en él...

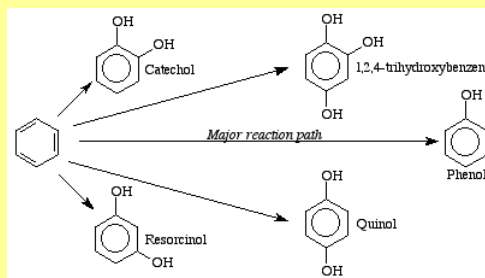




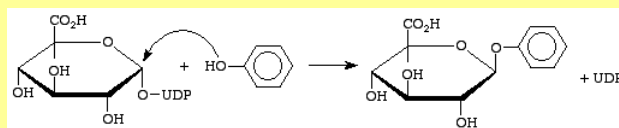
El metabolismo de xenobióticos por el hígado...



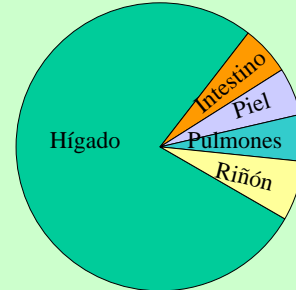
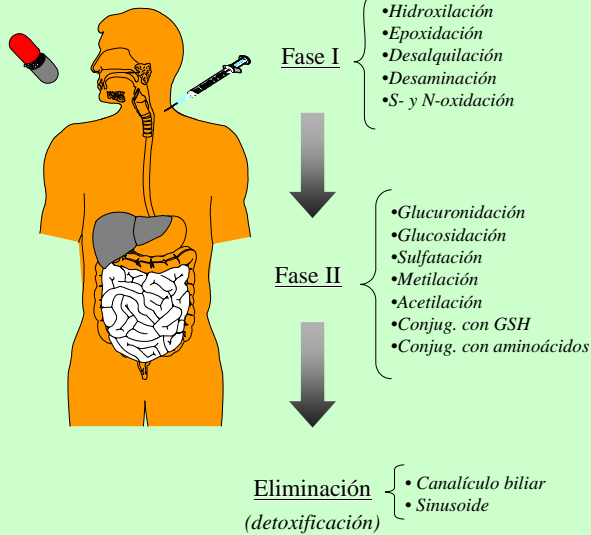
Reacción de Fase I: reacciones en las que se introducen nuevos grupos funcionales en la molécula aumentando su polaridad y reactividad



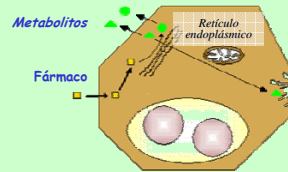
Reacción de Fase II: Conjugación con moléculas endógenas de la célula, por ej. ácido glucorónico, aumentando notablemente su solubilidad



Biotransformación de xenobióticos



Vías de eliminación de los metabolitos



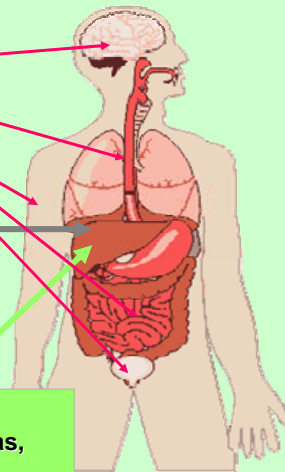
Por qué enzimas...?

3. Enzimas microsomaes extrahepáticos (P450, FMN monooxigenasas)

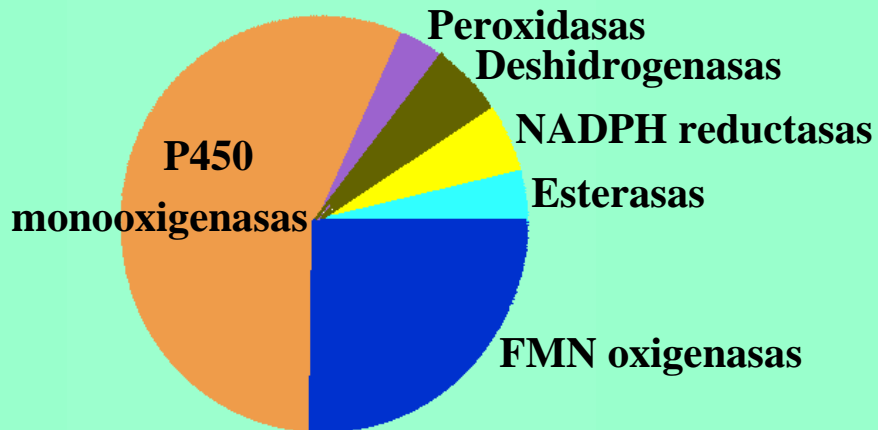
1. Enzimas hepáticos microsomaes (P450, FMN monooxigenasas)

2. Enzimas hepáticos no-microsomaes:

- Alcohol/ aldehído deshidrogenasa hidrolasas, reductasas (Fase I)
- Acetil transferasas, sulfato transferasas, GSH transferasas, glucoronil transferasas (Fase II)



Reacciones de biotransformación de Fase I



Tipos de reacciones catalizadas por el citocromo P450

Hidroxilación aromática	
Hidroxilación alifática	$R-CH_3 \xrightarrow{[OH]} R-CH_2-OH + H^+$
N-Dealquilación	$R-NH-CH_3 \xrightarrow{[OH]} [R-NH-CH_2OH] \longrightarrow RNH_2 + CH_2O$
O-Dealquilación	$R-O-CH_3 \xrightarrow{[OH]} [R-O-CH_2OH] \longrightarrow ROH + CH_2O$
Deaminación	$R-CH(NH_2)-CH_3 \xrightarrow{[OH]} R-C(OH)(NH_2)-CH_3 \longrightarrow R-CO-CH_3 + NH_3$
N-Oxidación	$(CH_3)_3N \xrightarrow{[OH]} [(CH_3)_3NOH]^+ \longrightarrow (CH_3)_3NO + H^+$
Sulfoxidación	$R-S-R' \xrightarrow{[OH]} [R-SOH-R']^+ \longrightarrow R-SO-R' + H^+$

El citocromo P450

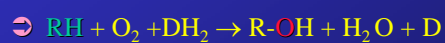
- * Hemoproteína. Absorbancia a 450 nm (forma Fe⁺⁺)
- * Una cadena de 35-45 KDa y grupo prostético heme
- * Asociado a otros componentes en la membrana del retículo endoplásmico
- * Actividad “monooxigenasa”
- * Baja especificidad de sustrato

Hemoproteínas implicadas en reacciones de oxidación

* Oxigenasas



Dioxigenasas



Monooxigenasas

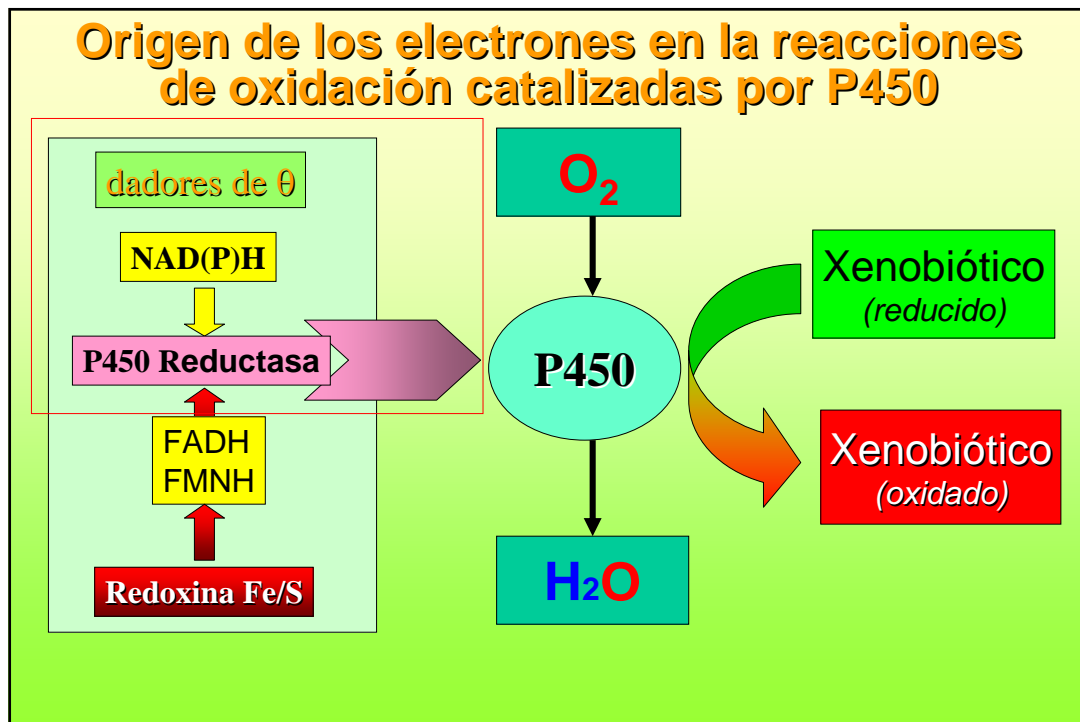
* Oxidasas



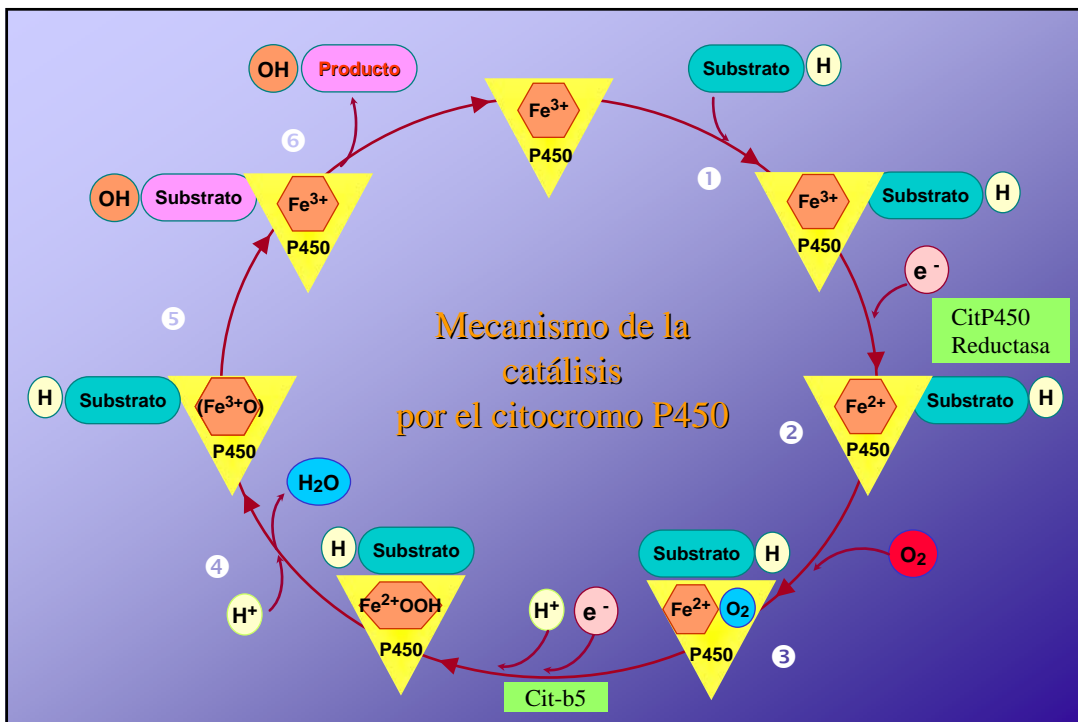
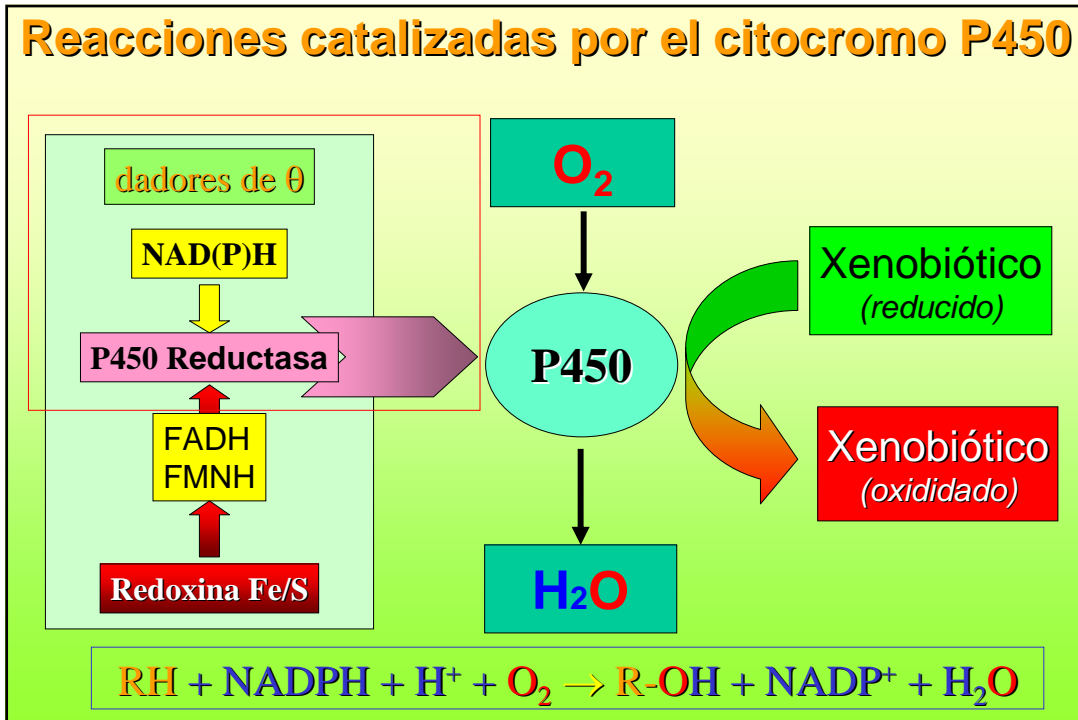
* Peroxidasas



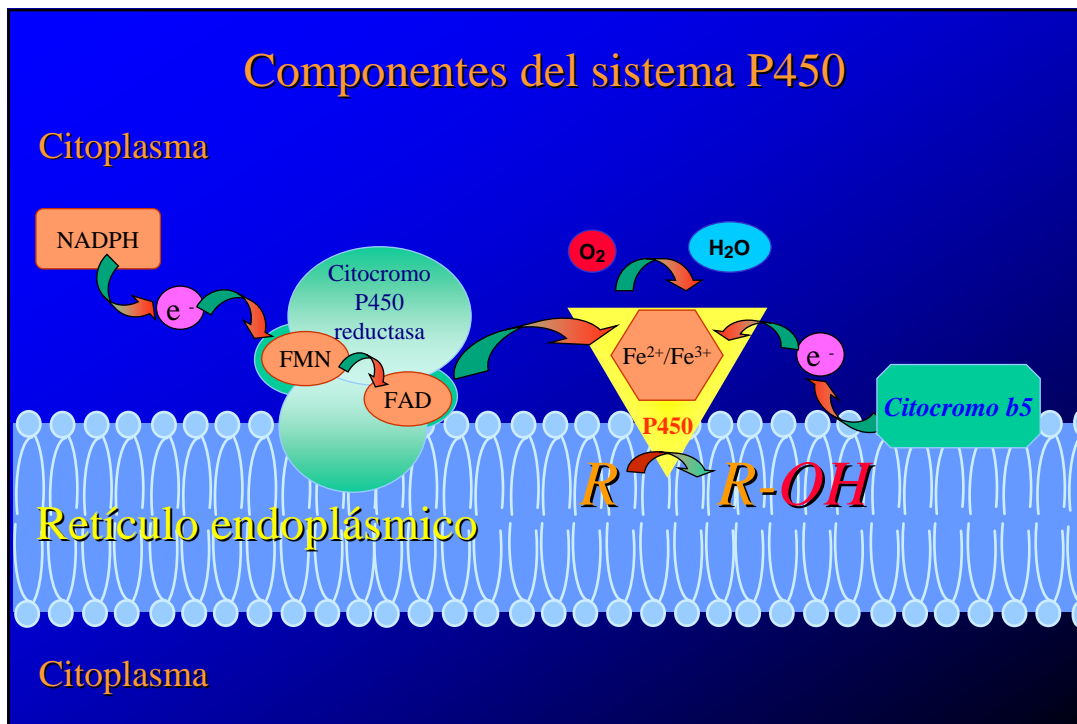
Estequiometría de la actividad “monooxigenasa” del Citocromo P450



Reacciones catalizadas por el citocromo P450

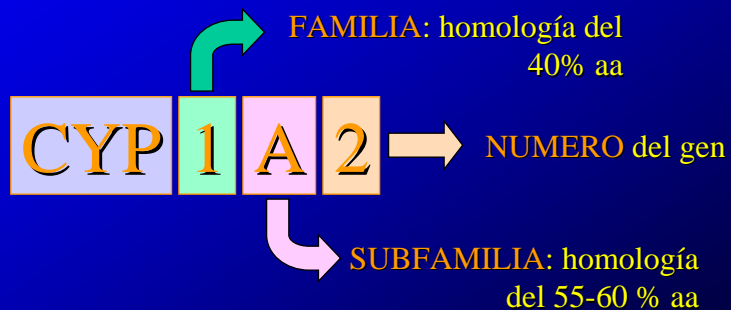


Componentes del sistema P450

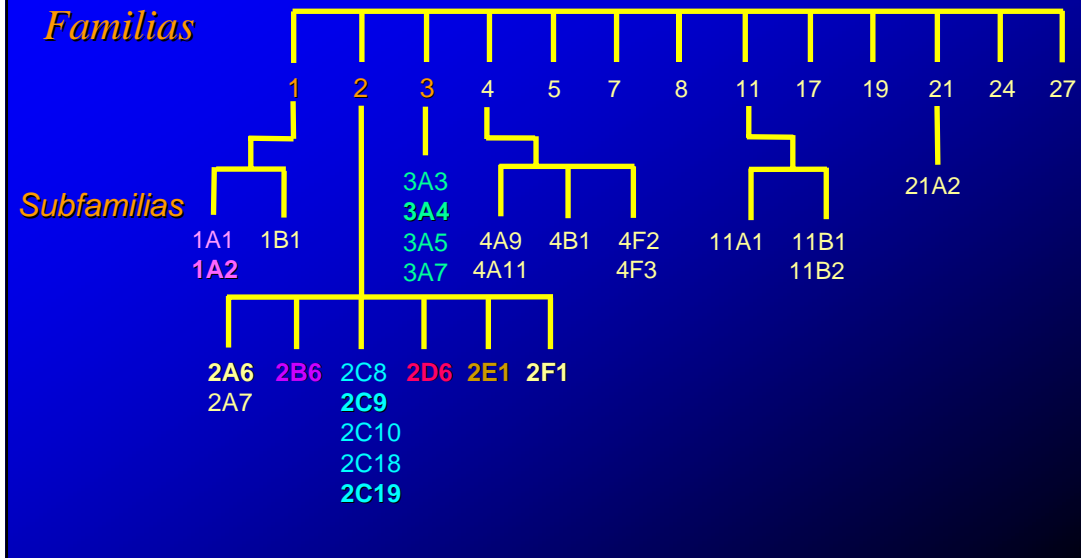


Nomenclatura del P450

- * Superfamilia de genes constituida por familias y subfamilias



Isoenzimas del Citocromo 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

S. Rendic & F.J. DiCarlo, Drug Metab Rev 29:413-80, 1997

Los CYPs también se expresan en tejido extrahepático...

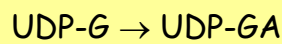
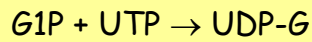
CYP	Tejido
1A1	Pulmón, riñón, intestino, piel, placenta...
1B1	Piel, riñón, próstata, glándula mamaria...
2A6	Pulmón, epitelio nasal
2B6	Intestino, pulmón
2C	Intestino delgado, laringe, pulmón
2D6	Intestino
2E1	Pulmón, placenta...
3A	Intestino, pulmón, placenta, feto, utero, riñón

S. Rendic & F.J. DiCarlo, Drug Metab Rev 29:413-80, 1997

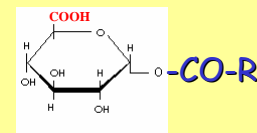
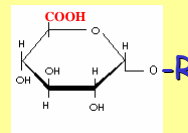
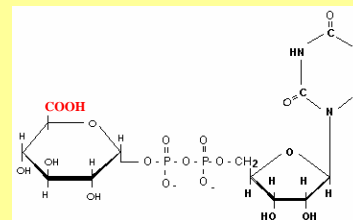
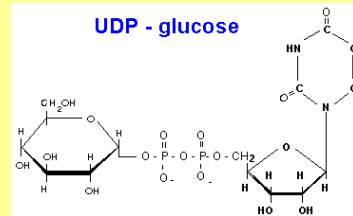
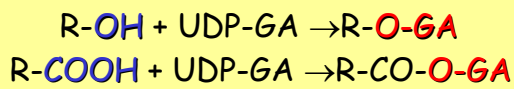
Enzimas de Conjugación

- **Glucoronidación (UDP-GT)**
 - 1-naphtol
 - morphine
- **Conjugación con GSH (GSH-T)**
 - GSH-T α (subunidades 1 and 2)
 - GSH-T μ (subunidades 3 and 4)
 - GSH-T π (subunidad 7)
- **Sulfotransferasas**
 - Phenol ST (ST1A1)
 - N-hydroxy acetaminofluorene (ST1C1), estrogen sulfotransferase (ST1E2)
 - hydroxysteroid sulfotransferases (ST 20-21, ST 40-41, ST 60)

Reacciones de formación y conjugación del ácido glucurónico

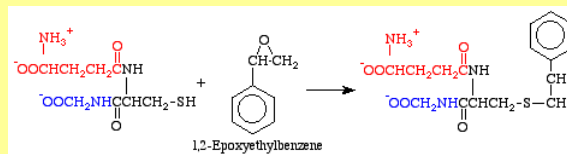


Enzima: UGT 1A1

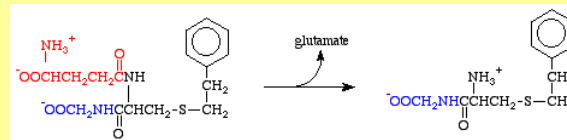


Conjugación con GSH y formación de derivados del ácido mercaptúrico

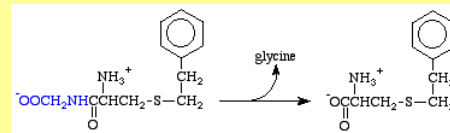
1. Glutation S-transferasa



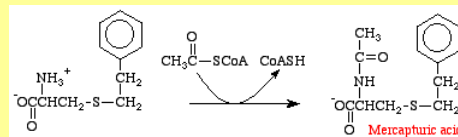
2. γ -glutamyltranspeptidasa



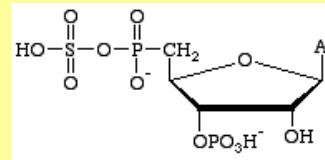
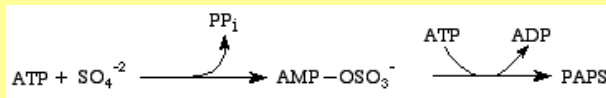
3. cisteinil glicinase:



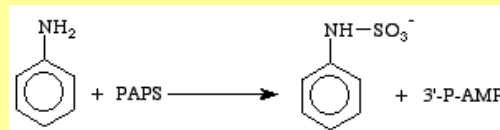
4. N-acetil transferasa



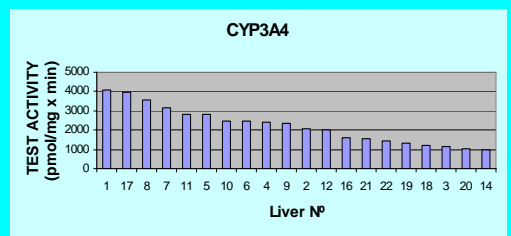
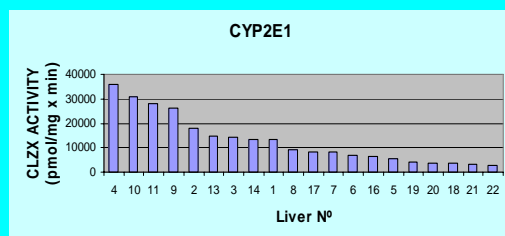
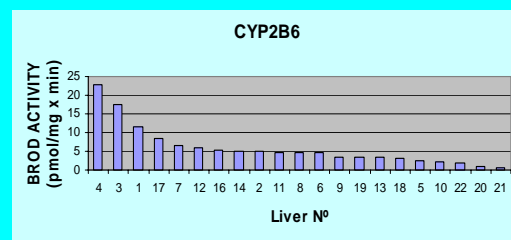
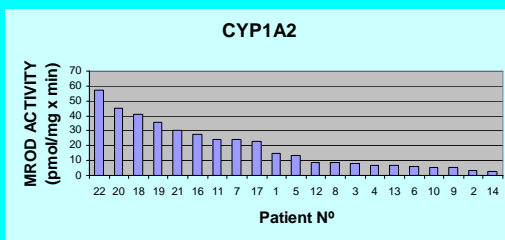
Conjugación con sulfato



Fosfoadenosil fosfosulfato (PAPS)



Diferencias en la expresión de genes CYP no polimórficos



La variabilidad es mas bien la norma, antes que la excepción...!

Variabilidad del Citocromo P450

GENOTIPO + Factores ambientales = **FENOTIPO**



Polimorfismos genéticos

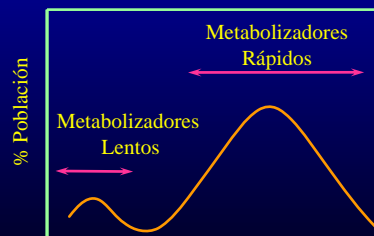
- Edad
- Sexo
- Raza
- Dieta, estado nutricional
- Estados patológicos
- Inductores enzimáticos

- ➡ 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



Significantes diferencias en el metabolismo del fármaco

Polimorfismos del P450

Causa del polimorfismo	Consecuencia
*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

Otros
polimorfismos
frecuentes

Isoenzima P450	Frecuencia de la mutación
CYP2A6	5%
CYP2C9	20%
CYP2C19	10%
CYP2D6	23%
CYP2E1	2% (*)
Enzimas de Fase II	
NAT-1/2	35%
GST(M1/T1/M3/P1/A2)	5-50%
UDP-GT	?

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

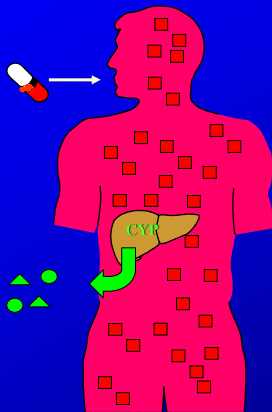
Rojo enzimas relevantes en el metabolismo de fármacos

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

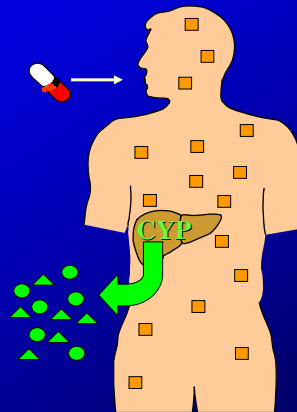
Toxicidad debida a una dosis excesiva

Eficacia terapéutica

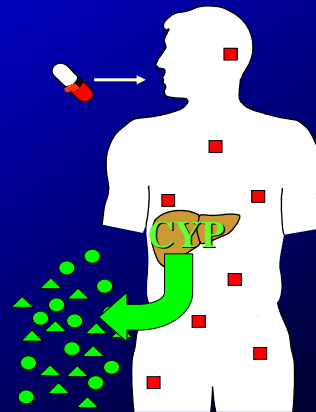
Ineficacia terapéutica



Metabolizador lento



Normal

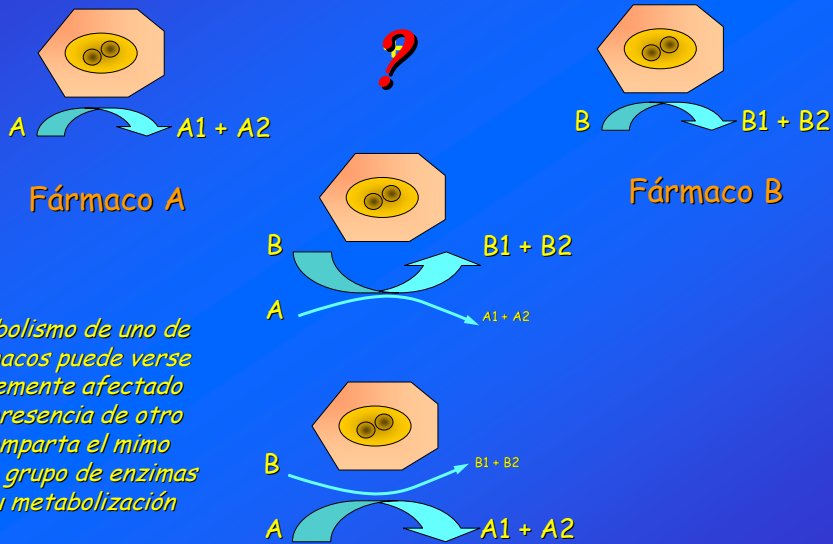


Metabolizador rápido

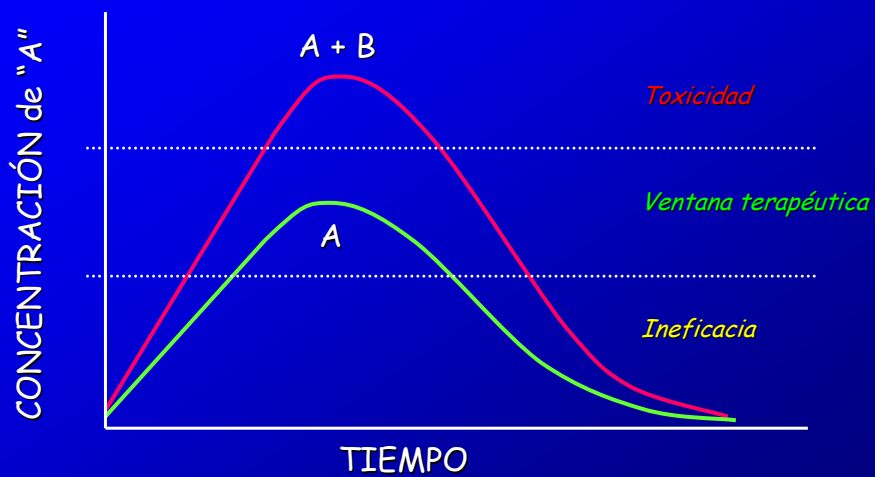
Consecuencias del polimorfismo del CYP

1. Diferencias en la farmacocinética: biodisponibilidad, vida media
2. Farmacodinámicas: respuesta exagerada, ineficacia terapéutica
3. Interacciones medicamentosas
4. Producción anormal de metabolitos tóxicos

Interacción fármaco-fármaco

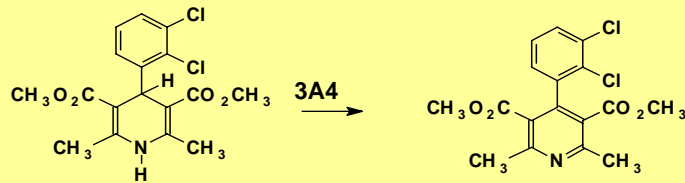
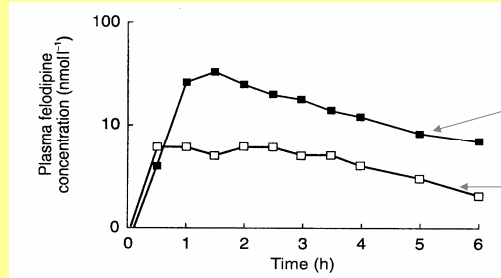


Interacción fármaco-fármaco



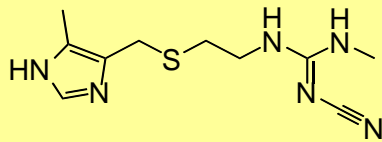
La concentración plasmática del fármaco A puede elevarse en presencia del fármaco B causando efectos tóxicos

Efecto de flavonoides presentes en el zumo de pomelo sobre el metabolismo de fármacos

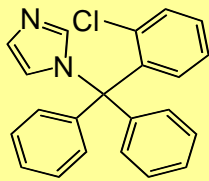


D.G. Bailey, et al.; Br J Clin Pharmacol 1998, 46:101-110

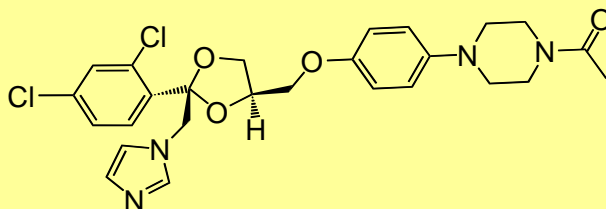
Inhibidores de CYP3A4



Cimetidine



Clotrimazole

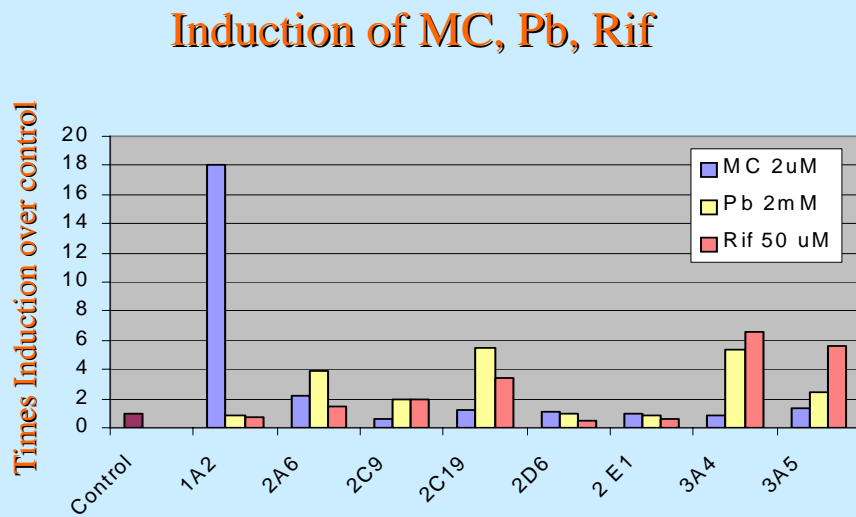


Ketoconazole

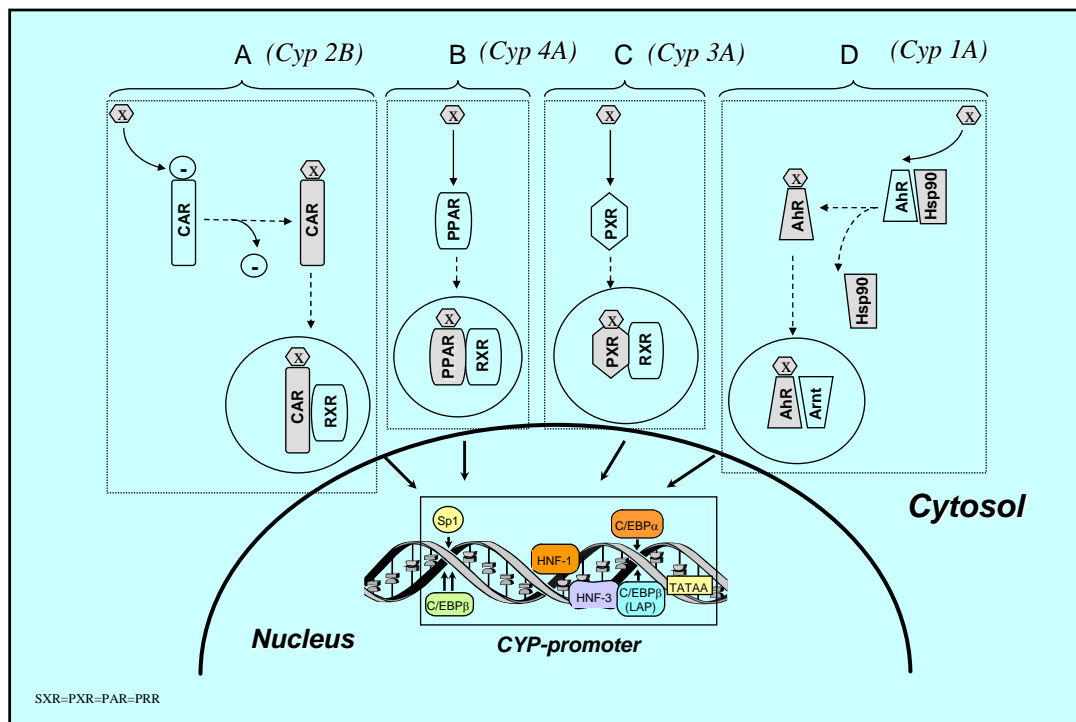
El fenómeno de la inducción enzimática

¿Qué es...?

¿Qué trascendencia tiene...?



(Human hepatocytes; incubation 48h)



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 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

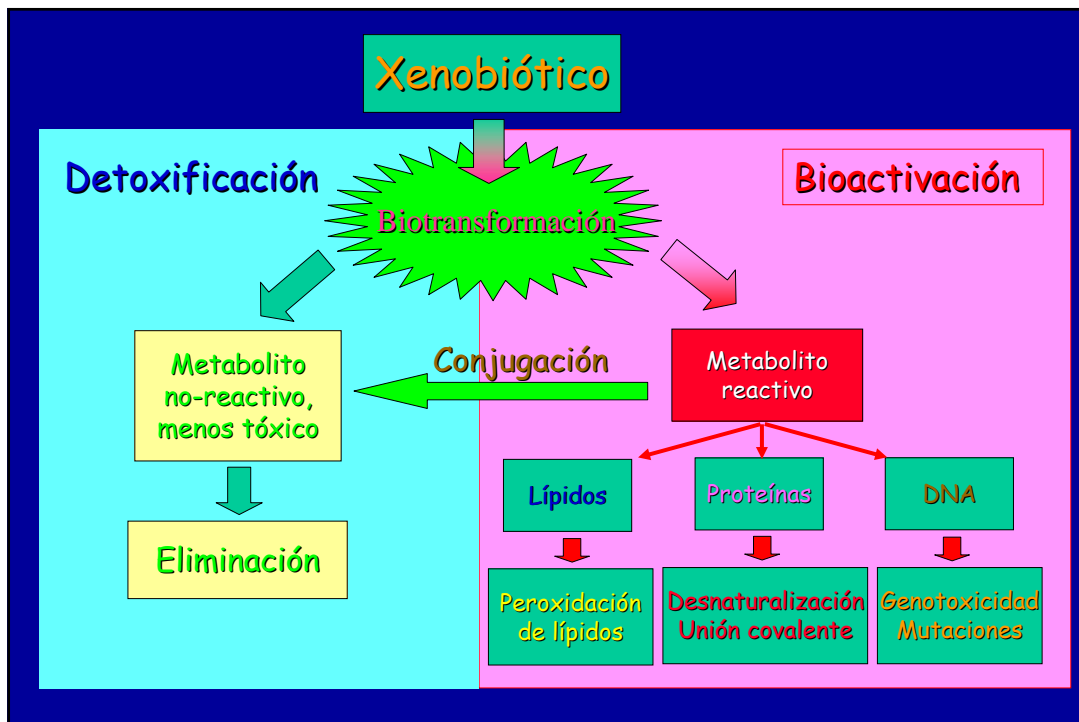
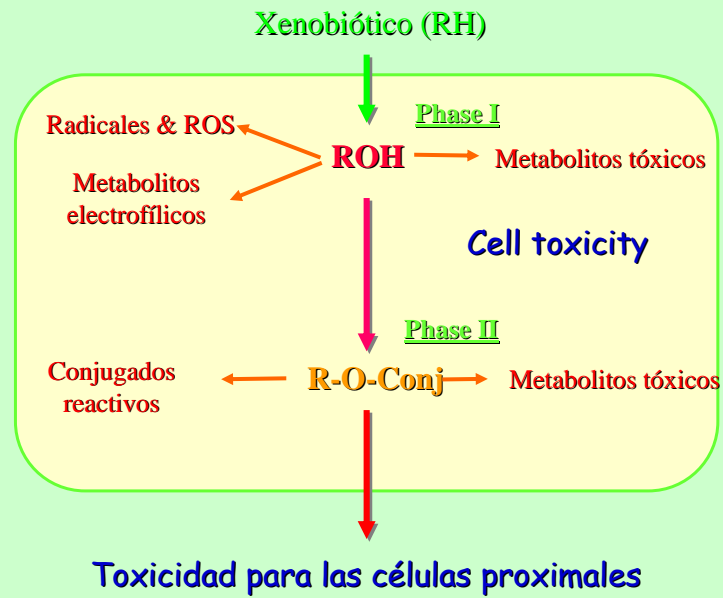
Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios
Antibióticos
Anticonvulsivantes
Antifúngicos
Antilipidémicos
Antimaláricos
Diuréticos
Psicotropos
Sedantes e hipnóticos
Esteroides
Vitaminas

Ejemplos

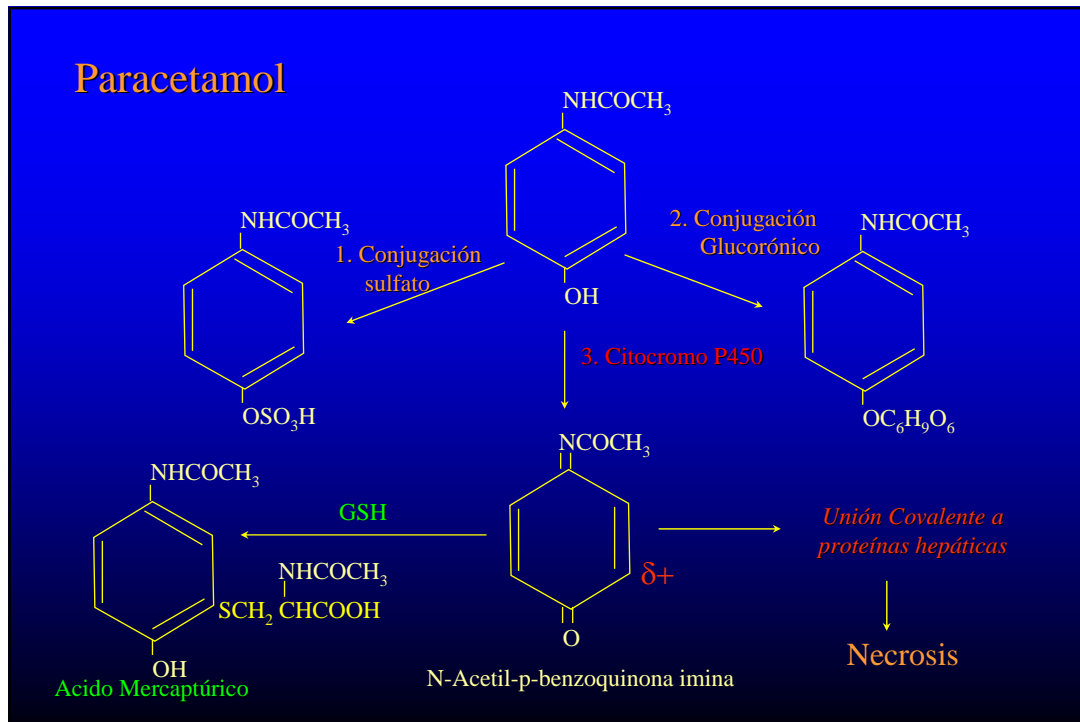
Antipirina
Fenilbutazona
Rifampicina
Carbamazepina, Fenitoina
Griseofulvina
Halofenato
Quinina
Espironolactona
Clorimipramina
Barbitúricos
Testosterona
Vitamina C

**Biotransformación =
Detoxificación?**

Toxicidad como consecuencia del metabolismo...



Paracetamol



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.