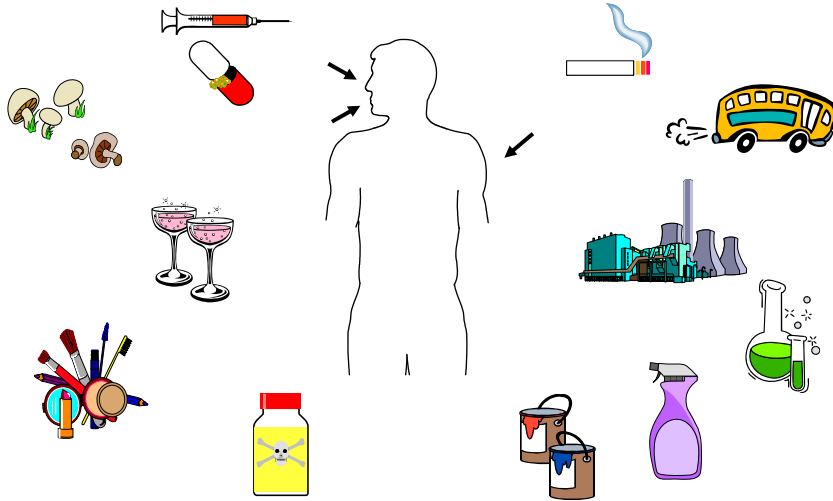


**El metabolismo de Xenobióticos
por los Organismos.
Reacciones de Fase I y de Fase II.**

**Teresa Donato
Centro de Investigación, Hospital La Fe**

- ✓ **Xenobióticos y reacciones de biotransformación**
- ✓ **Reacciones de Fase I**
- ✓ **Reacciones de Fase II**
- ✓ **Regulación del metabolismo de xenobióticos.
Influencia de factores exógenos y endógenos.
Inducción e inhibición.**
- ✓ **Consecuencias clínicas.**
- ✓ **Métodos de estudio del metabolismo de xenobióticos**

Xenobióticos



Xenobióticos: Características químicas

- cadenas alquílicas saturadas, insaturadas
- anillos aromáticos
- halógenos

Lipofílicos

- atraviesan con facilidad las membranas biológicas
- son excretados a baja velocidad
- se acumulan en compartimentos hidrofóbicos

Los xenobióticos en el organismo...

acceden con relativa facilidad y son difícilmente excretables



tienden a acumularse aumentando el riesgo de toxicidad



su eliminación requiere una transformación previa en metabolitos más hidrosolubles y fácilmente excretables

Las reacciones de biotransformación o metabolización de xenobióticos...

...son los procesos enzimáticos a los que se ven sometidos los xenobióticos en el organismo tendientes, en general, a su eliminación y neutralización

Reacciones de biotransformación

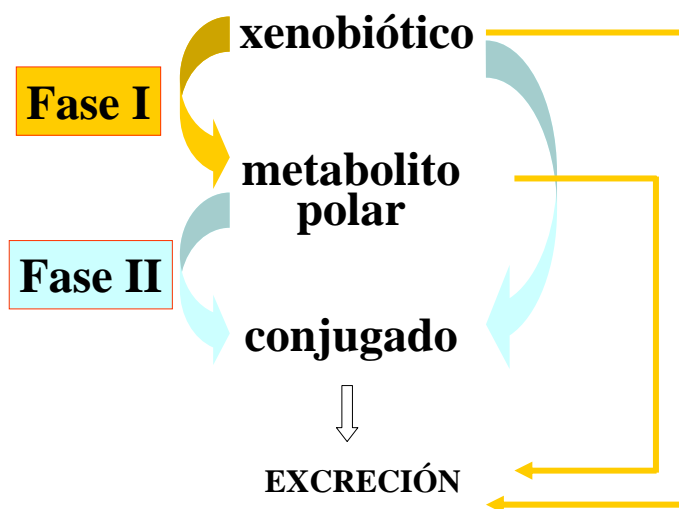
FASE 1

Oxidaciones, reducciones o hidrólisis que convierten los xenobióticos en metabolitos más polares.

FASE 2

Conjugación de los xenobióticos, o sus metabolitos, con moléculas endógenas polares.

Reacciones de biotransformación



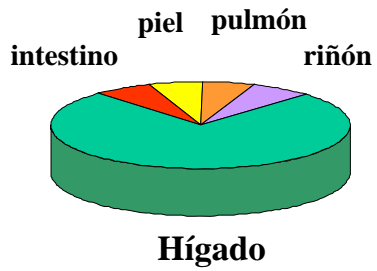
Los enzimas de biotransformación...

- **metabolizan compuestos químicos diferentes**
 - **tienen baja especificidad de sustrato**
 - **son inducibles por xenobióticos**

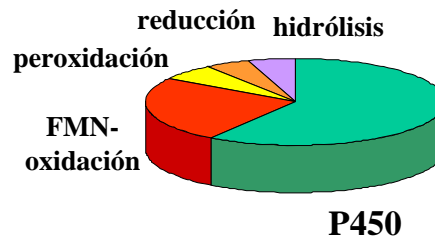
Fase I del metabolismo de xenobióticos

Oxidación	Citocromo P-450 Flavin monooxigenasa Alcohol deshidrogenasa Aldehído deshidrogenasa Xantina oxidasa
Reducción	Citocromo P-450
Hidrólisis	Esterasas
Hidratación	Epóxido hidratasa
Isomerización	Isomerasas

Metabolización de xenobióticos

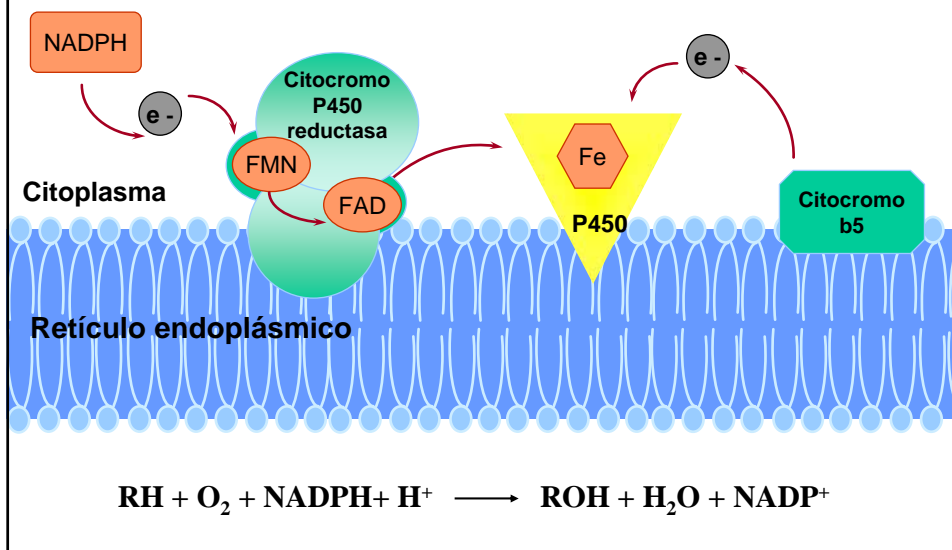


Tejidos de metabolización



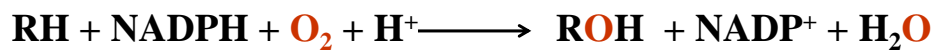
Enzimas de fase I

Componentes del sistema citocromo P-450

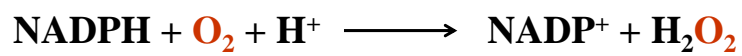


Reacciones de oxidación

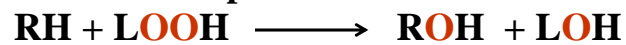
monooxigenasa



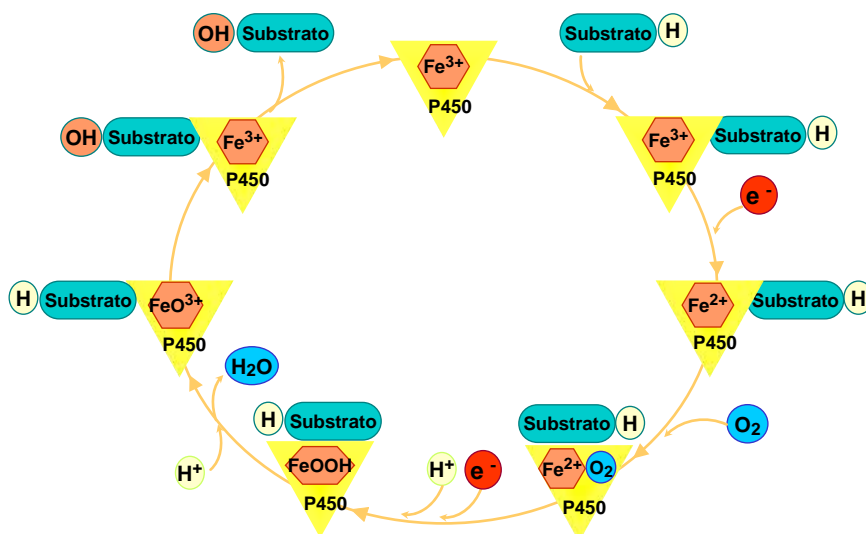
oxidasa



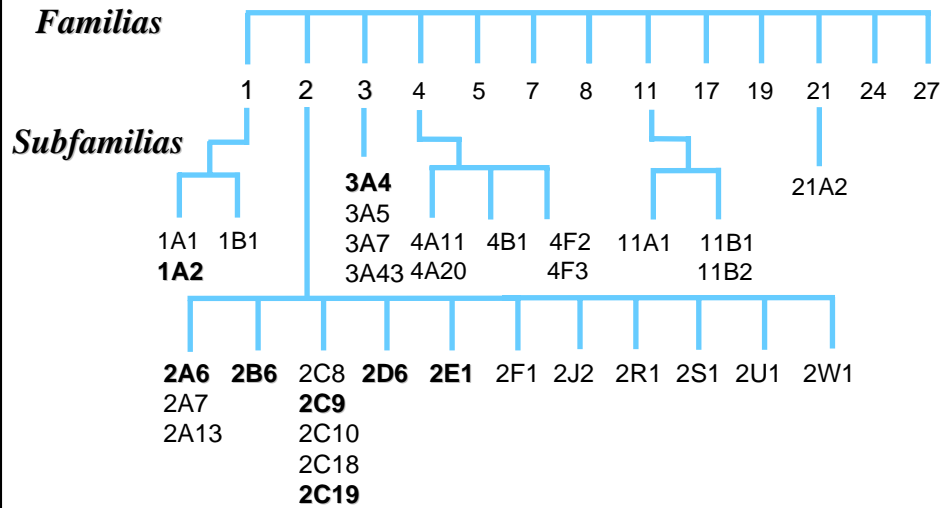
peroxidasa



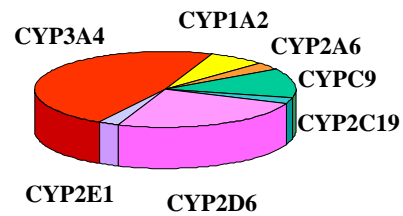
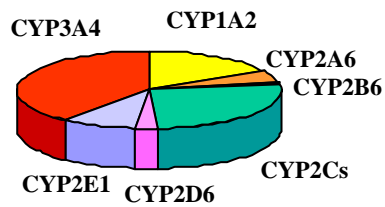
Mecanismo de catálisis



Enzimas P450 en el hombre



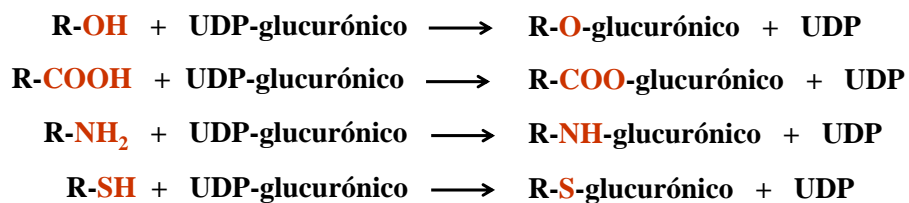
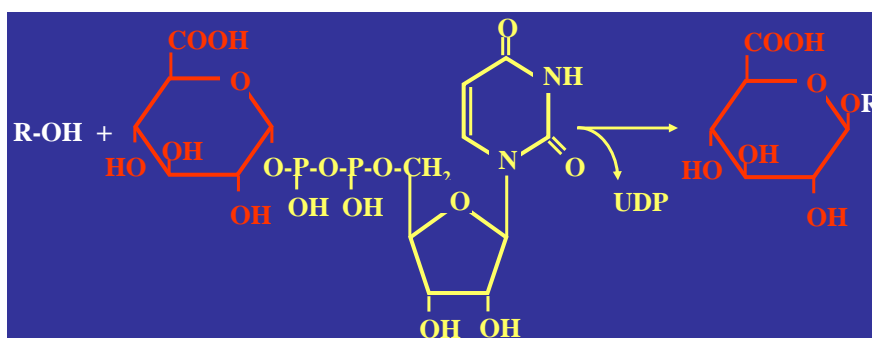
Enzimas P450 en el hombre



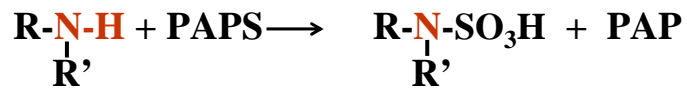
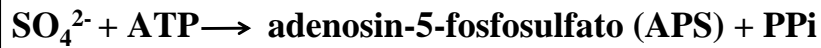
Enzimas de Fase II

<i>Enzima</i>	<i>Sustrato endógeno</i>
UDP-glucuroniltransferasa	UDP-glucurónico
UDP-glucosiltransferasa	UDP-glucosa
Sulfotransferasa	3-Fosfoadenosin-5-fosfosulfato
Acetiltransferasa	Acetil-coenzima A
Metiltransferasa	S-adenosilmetionina (SAME)
Glutation S-transferasa	Glutation
N-aciltransferasa	Aminoácidos (gly, gln)

Conjugación con glucurónico



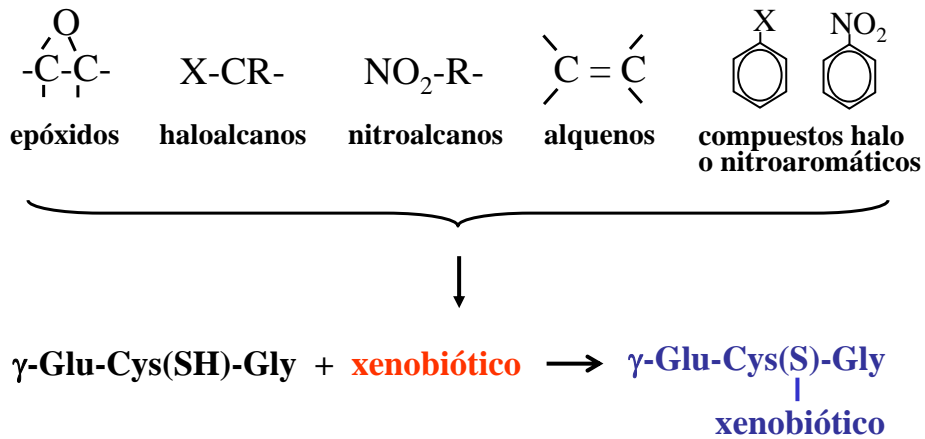
Conjugación con sulfato



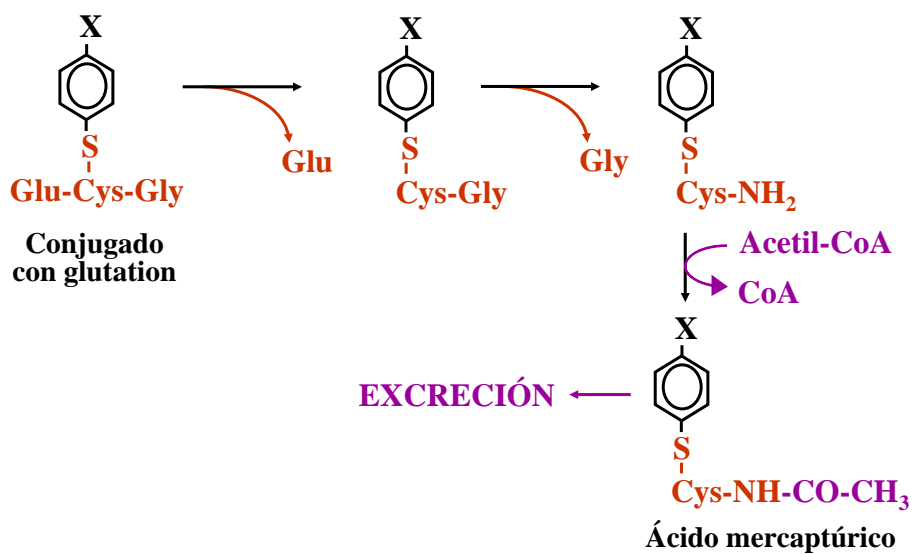
Enzimas de Fase II

<i>Enzima</i>	<i>Sustrato endógeno</i>
UDP-glucuroniltransferasa	UDP-glucurónico
UDP-glucosiltransferasa	UDP-glucosa
Sulfotransferasa	3-Fosfoadenosin-5-fosfosulfato
Acetiltransferasa	Acetil-coenzima A
Metiltransferasa	S-adenosilmetionina (SAME)
Glutation S-transferasa	Glutation
N-aciltransferasa	Aminoácidos (gly, gln)

Conjugación con glutatión



Conjugados con glutatión: eliminación

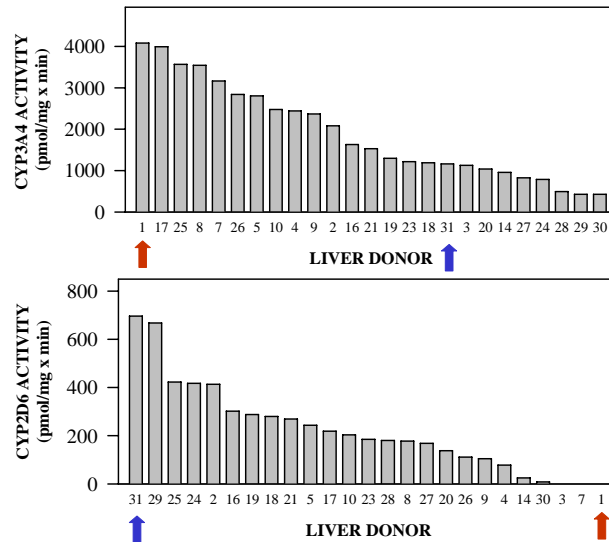


Sustratos endógenos

Citocromo P-450	Ac. grasos, esteroides, esteroles, hormonas tiroideas, leucotrienos, prostaglandinas, vitamina D
Reductasas	Esteroides
Oxidasas	Xantina, neurotransmisores
UDP-glucuroniltransferasa	Esteroides, bilirrubina, catecolaminas
Sulfotransferasa	Esteroides, carbohidratos
Acetiltransferasa	Serotonina
Metiltransferasa	Aminas biógenas
Glutation S-transferasa	Esteroides, leucotrienos
N-aciltransferasa	Ac. biliares

- ✓ **Xenobióticos y reacciones de biotransformación**
- ✓ **Reacciones de Fase I**
- ✓ **Reacciones de Fase II**
- ✓ **Regulación del metabolismo de xenobióticos.**
Influencia de factores exógenos y endógenos.
Inducción e inhibición.
- ✓ **Consecuencias clínicas.**
- ✓ **Métodos de estudio del metabolismo de xenobióticos**

Variabilidad interindividual del P450



Regulación del metabolismo de fármacos

Factores ambientales
 fármacos, tabaco, alcohol,
 polución, agentes químicos, dieta

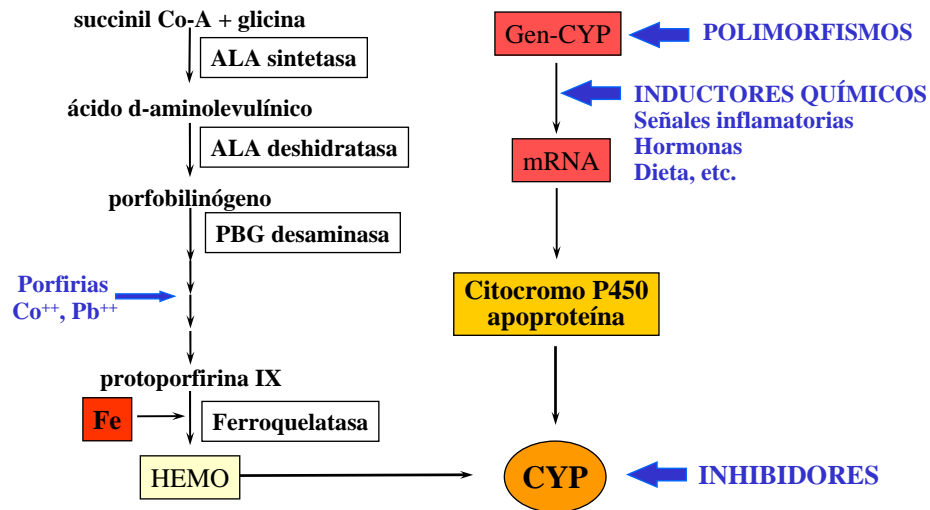


Factores genéticos
 Polimorfismos
 Factores multigénicos
 Errores congénitos

Factores endógenos
 Edad, sexo
 Estados hormonales
 Tratamientos terapéuticos
 Enfermedades hepáticas
 Otras enfermedades

FENOTIPO INDIVIDUAL

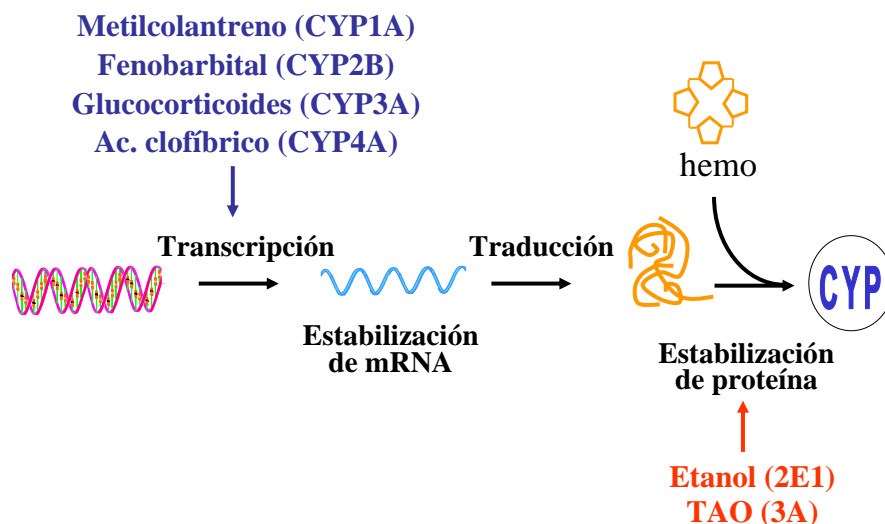
Regulación del P450



Inductores del citocromo P450

<i>CYP</i>	<i>Inductor modelo</i>	<i>Otros inductores</i>
1A2	3-Metilcolantreno	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
2B6	Fenobarbital	Pesticidas
2E1	Etanol	Isoniazida, disolventes (acetona, benceno)
3A4	Dexametasona Rifampicina	Glucocorticoides Antibióticos macrólidos
4A	Acido clofíbrico	Proliferadores de peroxisomas (fibrato)

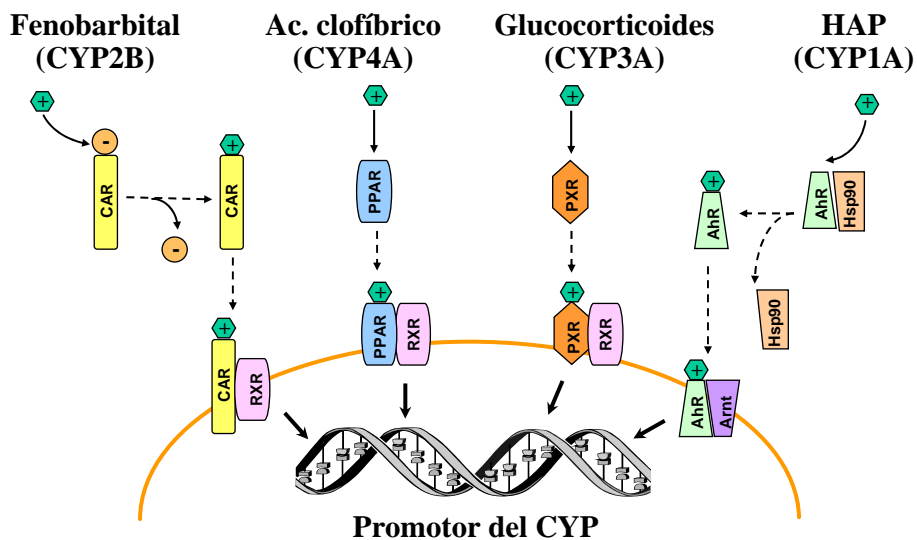
Mecanismos de inducción



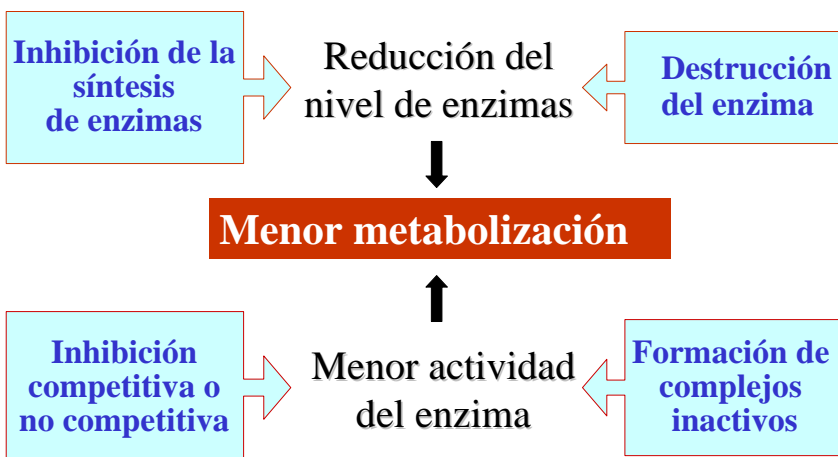
Inducción a nivel transcripcional

<i>Inductor</i>	<i>Receptor nuclear</i>	<i>CYP</i>
Hidrocarburos aromáticos	AhR	1A
Fenobarbital	CAR	2B6
Glucocorticoides	PXR	3A4
Proliferadores de peroxisomas	PPAR	4A1

Receptores nucleares

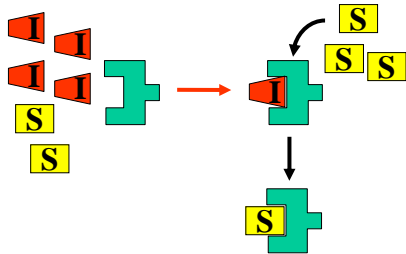


Inhibición de la biotransformación

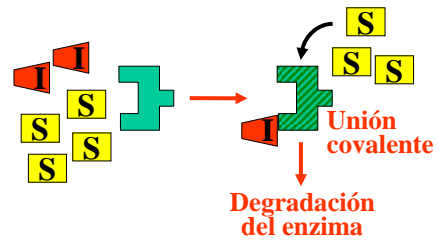


Inhibidores de enzimas P450

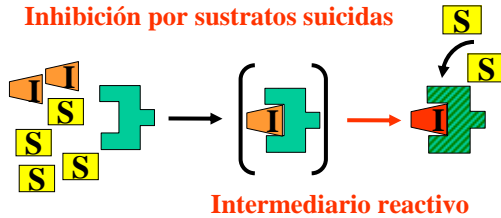
Inhibición competitiva



Inhibición por unión covalente



Inhibición por sustratos suicidas



Factores que regulan el P450

Endógenos

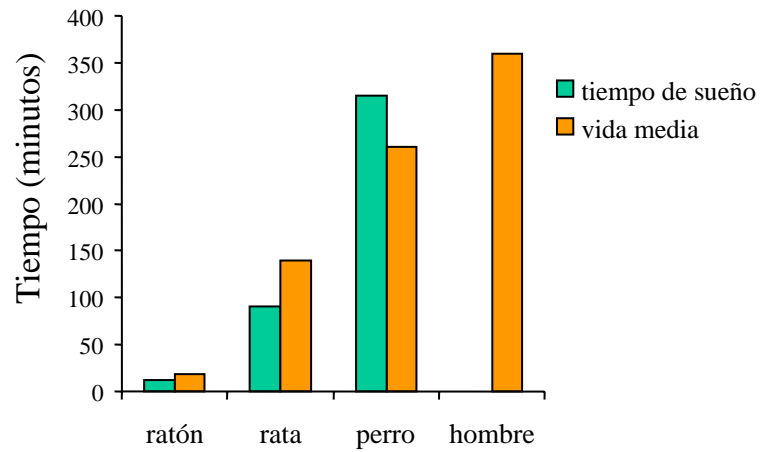
especie
polimorfismo
sexo
edad
hormonas
patologías

CYP

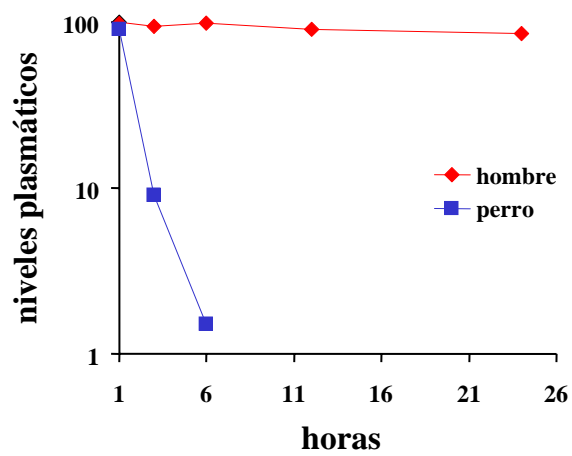
Exógenos

nutrientes
xenobióticos

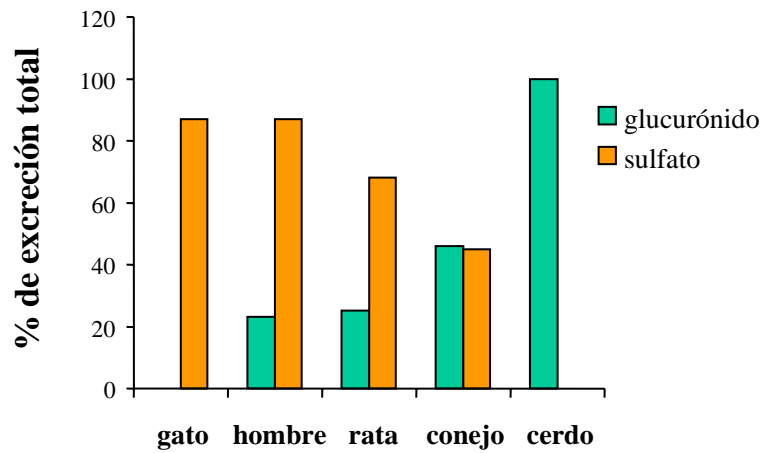
Metabolización de hexobarbital



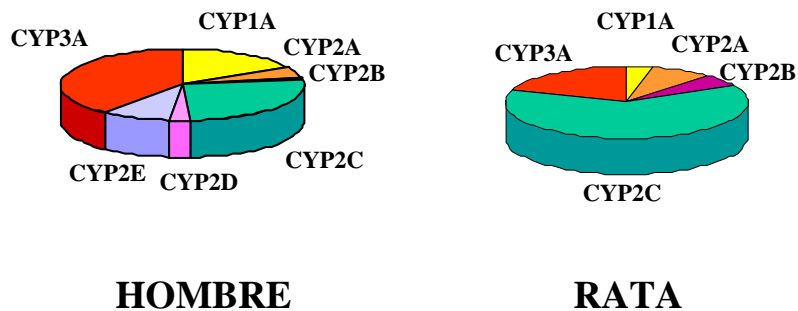
Oxifenbutazona



Conjugación de fenol



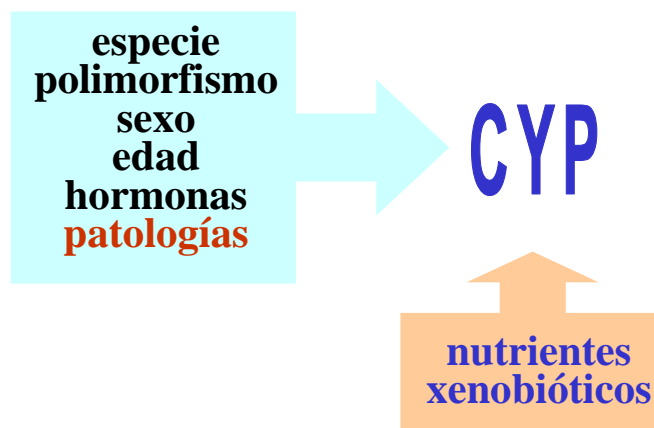
Enzimas P450 en hombre vs rata



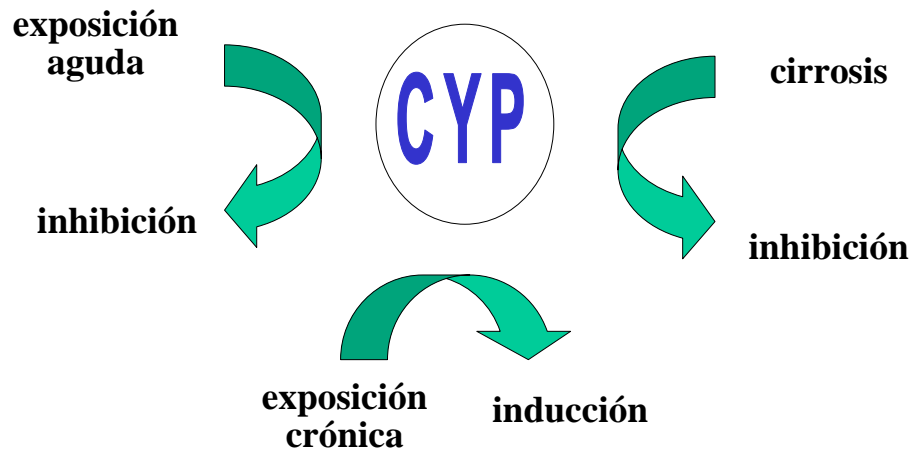
Enzimas P450 en diferentes especies

<i>CYPs</i>	<i>Hombre</i>	<i>Rata</i>	<i>Ratón</i>	<i>Conejo</i>	<i>Perro</i>
1A	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
2A	6,7,13	1,2,3	4,5,12	10,11	?
2B	6,7	1-3,8,12	9,10,13	4,5	11
2C	8,9,18,19	6,7,11-13	9,10	1-5,14-16	21
2D	6	1-5,18	9-12	?	?
2E	1	1	1	1,2	1
3A	3-5,7	1,2,9,18	11,13,16	6	?

Factores que regulan el P450



Efectos del etanol sobre el P450



- ✓ Xenobióticos y reacciones de biotransformación
- ✓ Reacciones de Fase I
- ✓ Reacciones de Fase II
- ✓ Regulación del metabolismo de xenobióticos.
Influencia de factores exógenos y endógenos.
Inducción e inhibición.
- ✓ Consecuencias clínicas.
- ✓ Métodos de estudio del metabolismo de xenobióticos.

Variabilidad metabólica: consecuencias

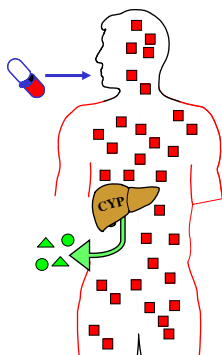
- **Farmacocinéticas:** biodisponibilidad
vida media
- **Farmacodinámicas:** ineficacia terapéutica
respuesta exagerada
- **Efectos adversos**
- **Aparición de metabolitos tóxicos**

Variabilidad metabólica: consecuencias

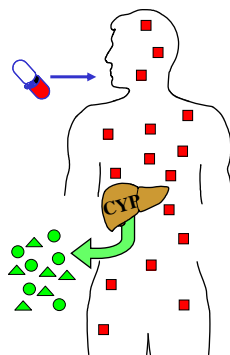
Efecto tóxico

Efecto terapéutico

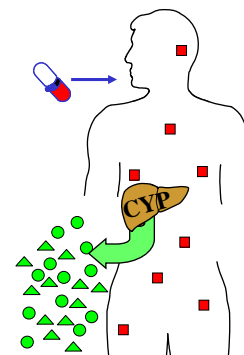
Sin efecto terapéutico



LENTO

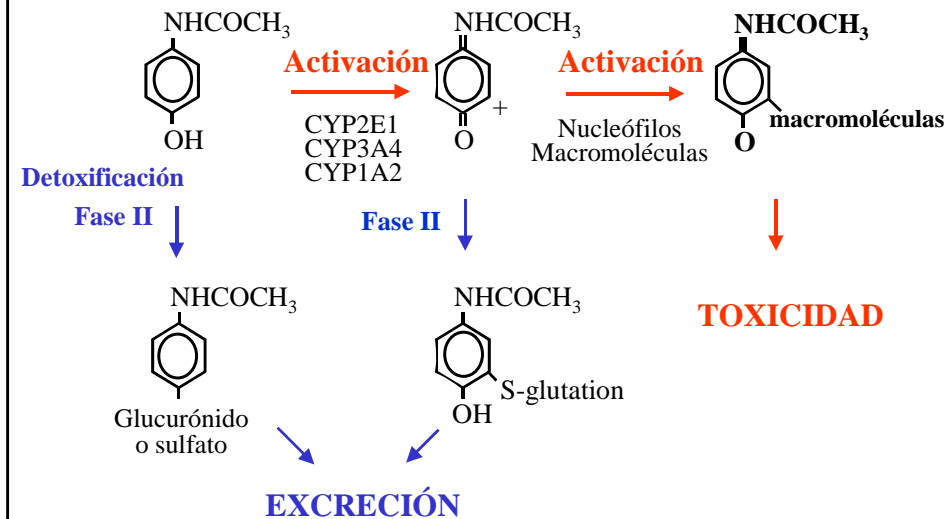


NORMAL

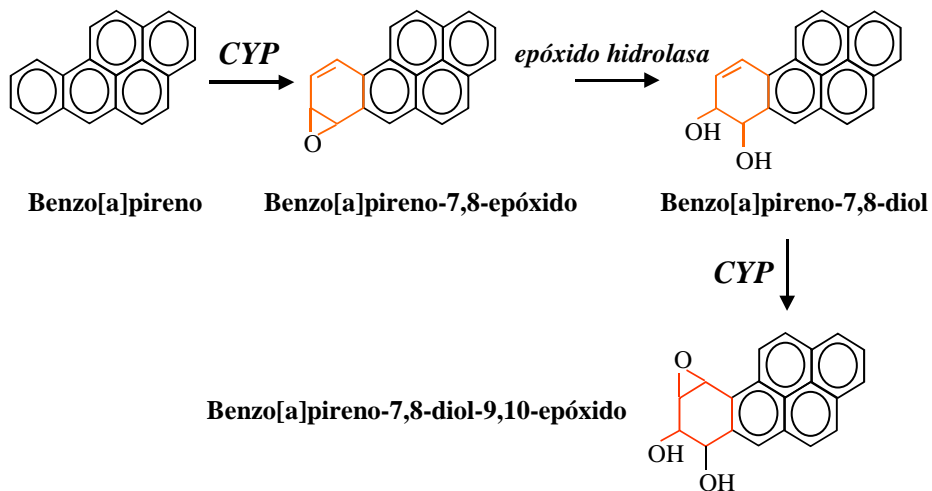


RAPIDO

Paracetamol: activación/destoxificación



Activación de pre-carcinógenos



Interacciones fármaco-fármaco de origen metabólico

- Competición por el mismo enzima
- Inhibición enzimática
- Inducción de enzimas

Fármacos metabolizados por el CYP3A4

Antidepresivos:

amitriptilina
imipramina
nofozodona
sertralina

Anconvulsivantes:

carbamacepina
clonazepam
etoxisumida
zonisamida

Analgésicos-anestésicos:

alfentailina
etilmorfina
fentanil
lidocaina

Antibióticos:

azitromicina
claritromicina
clindamicina
dapsona
eritromicina
rifampicina

Anti-VIH:

indinavir
ritonavir
saquinavir

Antifúngicos:

ketokonazol
itraconazol
miconazol

Antihipertensivos:

amlodipina
diltiazem
felodipina
losartan
nircadipina
nifedipina

Psicotrópicos:

alprazolam
benzfetamina
clozapina
diazepam
midazolam
zolpiden
triazolam

Quinioterápicos:

busulfan
ciclofosfamida
doxorubicina
etopósido
isofosfamida
paclitaxel
tamoxifen
tenipoxide
vinblastina
vincristina

Inmunosupresores:

ciclosporina
rapamicina
tacrolimus

Fármacos metabolizados por el CYP3A4

Antiarrítmicos: amiodarona digoxina propafenona quinidina verapamil	Antihistamínicos: astemizol ebastina loratidina mizolastina terfenadina	Otros fármacos: alpidem dextrometorfano etinilestradiol haloperidol metadona lovastatina ondansetron salmeterol simvastatina teofilina terguride warfarina	Sustratos endógenos: androstenediona cortisol dehidroepiandrosterona estradiol progesterona testosterona
Antiulcerosos: lasoprazol omeprazol	Antiinflamatorios: aceteminofeno meloxicam		
Opiáceos: codeína morifina			

Inhibidores/inductores de relevancia clínica

CYP	Inhibidores	Inductores
2D6	Antiarrítmicos: quinidina, amiodarona Antidepresivos: fluoxetina, sertralina paroxetina	
3A4	Antifúngicos: ketokonazol, fluconazol itraconazol, miconazol Antibióticos macrólidos: eritromicina, claritromicina, troleandomicina Inhibidores proteasa VIH: ritonavir, indinavir, amprenavir Antidepresivos: fluvoxamina, fluoxetina, nefodazona Antiarrítmicos: amiodarona	Antituberculosos: rifampin, rifampicina, rifabutin Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, carbamapicina Glucocorticoides: dexametasona Hierba de San Juan

- ✓ **Xenobióticos y reacciones de biotransformación**
- ✓ **Reacciones de Fase I**
- ✓ **Reacciones de Fase II**
- ✓ **Regulación del metabolismo de xenobióticos.**
Influencia de factores exógenos y endógenos.
Inducción e inhibición.
- ✓ **Consecuencias clínicas.**
- ✓ **Métodos de estudio del metabolismo de xenobióticos.**

Estudios de metabolización de fármacos

- **Parámetros cinéticos:** velocidad y grado de metabolización
grupos de población (polimorfismos, edad, sexo)
- **Patrón de metabolitos:** metabolitos mayoritarios, tóxicos, etc
diferencias interespecie
- **Interacciones:** inhibición del metabolismo
inducción de enzimas
- **Estudios mecanísticos:** identificación de enzimas implicados
estructura-función
estudios de regulación

Modelos para estudios de metabolismo

➤ **Ensayos clínicos**



➤ **Estudios *in vivo***



➤ **Estudios *in vitro***



➤ **Simulación por ordenador**



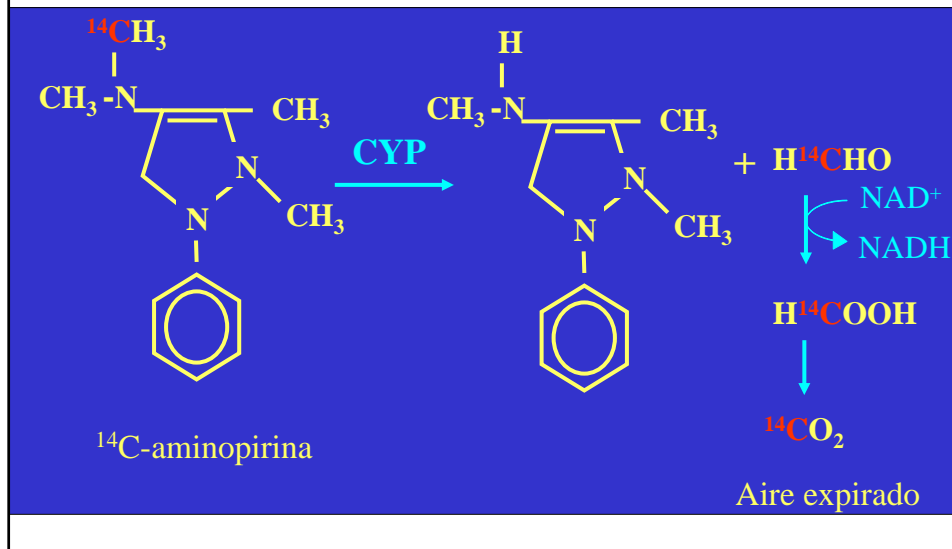
Evaluación de la capacidad metabolizadora

➤ **Métodos directos:** Monitorización del fármaco (patologías, fármacos con índice terapéutico bajo)

➤ **Métodos indirectos:** Fármacos modelo que evalúan la capacidad metabolizadora (inducción, polimorfismos)
“Cóctel” de sustratos modelo

Análisis de metabolitos en orina
Medida del aclaramiento plasmático
Tests respiratorios

Tests respiratorios: ^{14}C -aminopirina



Fenotipación de actividades P450

Relación metabólica (sustrato/producto) o velocidad de eliminación de fármacos modelo.

CYP	Sustrato	Reacción	Tipo de muestra	Otros
1A2	Cafeína	N-Desmetilación	Orina, test respiratorio	Teofilina
2A6	Cumarina	7-Hidroxilación	Orina	Fenacetina ^s
2B6	Bupropion	Hidroxilación	Orina	
2C9	Tolbutamida	Metilhidroxilación	Orina	Naproxeno
	Diclofenac	4'-hidroxilación	Orina, sangre	Ibuprofeno
	Fenitoína	4'-hidroxilación	Sangre	Diazepam
2C19	S-Mefenitoína	4'-hidroxilación	Orina	Imipramina
				Omeprazol
2D6	Debrisoquina	4-hidroxilación	Orina	Codeína
	Dexatrometorfano	O-Desmetilación	Orina	
2E1	Cloroxazona	6-Hidroxilación	Orina, sangre	
3A4	Midazolam	1'-Hidroxilación	Orina, sangre	Alfentanil
	Eritromicina	N-Desmetilación	Test respiratorio	Lidocaine
	Nifedipina	Oxidación	Sangre	Triazolam
	6 β -hidroxicortisol	Metabolito endógeno	Sangre	

Cóctel de sustratos

CYP	Pittsburg	GW	Cooperstown	Zhu	Karolinska
1A2	cafeina	cafeina	cafeina	cafeina	cafeina
2C9		diclofenac	losartan		losartan
2C19	mefenitoina	mefenitoina	omeprazol	mefenitoina	omeprazol
2D6	debrisoquina	debrisoquina	debrisoquina	metoprolol	debrisoquina
2E1	clorzoxazona	clorzoxazona		clorzoxazona	
3A4	dapsona	midazolam	quinina	midazolam	quinina