

Biotrasformazione dei farmaci

- Converte i farmaci in sostanze più idrofile più facilmente eliminabili dall'organismo
- E' operata da enzimi di metabolismo
 - Dei farmaci
 - Degli xenobiotici
- Riduce l'attività dei farmaci, ma non sempre

Esempi di biotrasformazione dei farmaci (1)

Tabella 1.2. Modalità rappresentative di biotrasformazione dei farmaci

PROFARMACO	FARMACO O METABOLITA ATTIVO	METABOLITA INATTIVO
	Morfina — M1	Glucuronide della morfina
	Fenobarbitale — M2	Idrossifenobarbitale
		<ul style="list-style-type: none"> M1 → Glucuronide dell'idrossifenobarbitale N1 → Solfato etereo di idrossifenobarbitale
	Trimetadione — M2 → Dimetadione	
	Cloralio idrato	Acido tricloroacetico
	<ul style="list-style-type: none"> N2 → Acido tricloroacetico N3 → Tricloroetanolo 	
	Tricloroetanolo	Glucuronide del tricloroetanolo (M1)
	Succinilcolina — N4 → Succinilmonocolina	Colina (N4)
6-Mercaptopurina	6-Mercaptopurina ribonucleotide (N1)	
	6-Mercaptopurina (N2)	Acido 6-tiourico

Sito di reazione: M = microsomiale
N = non-microsomiale

Tipo di reazione: 1 = coniugazione
2 = ossidazione
3 = riduzione
4 = idrolisi

TABELLA 6-1 ■ ENZIMI PER IL METABOLISMO DEGLI XENOBIOTICI

ENZIMI	REAZIONI
Enzimi di fase 1 (CYP, FMO, EH)	
Citocromo P450 (P450 o CYP)	C- e O-ossidazione, dealchilazione, altre
Monossigenasi contenenti flavina (FMO)	N-, S- e P-ossidazione
Epossido idrolasi (mEH, sEH)	Idrolisi di epossidi
“Transferasi” di fase 2	
Solfotransferasi (SULT)	Aggiunta di solfato
UDP-glucuroniltransferasi (UGT)	Aggiunta di acido glucuronico
Glutazione S-transferasi (GST)	Aggiunta di glutazione
N-acetiltransferasi (NAT)	Aggiunta di un gruppo acetilico
Metiltransferasi (MT)	Aggiunta di un gruppo metilico
Altri enzimi	
Alcol deidrogenasi	Ossidazione degli alcoli
Aldeide deidrogenasi	Ossidazione delle aldeidi
NADPH-chinone ossidoriduttasi (NQO)	Riduzione dei chinoni

Citocromo P-450

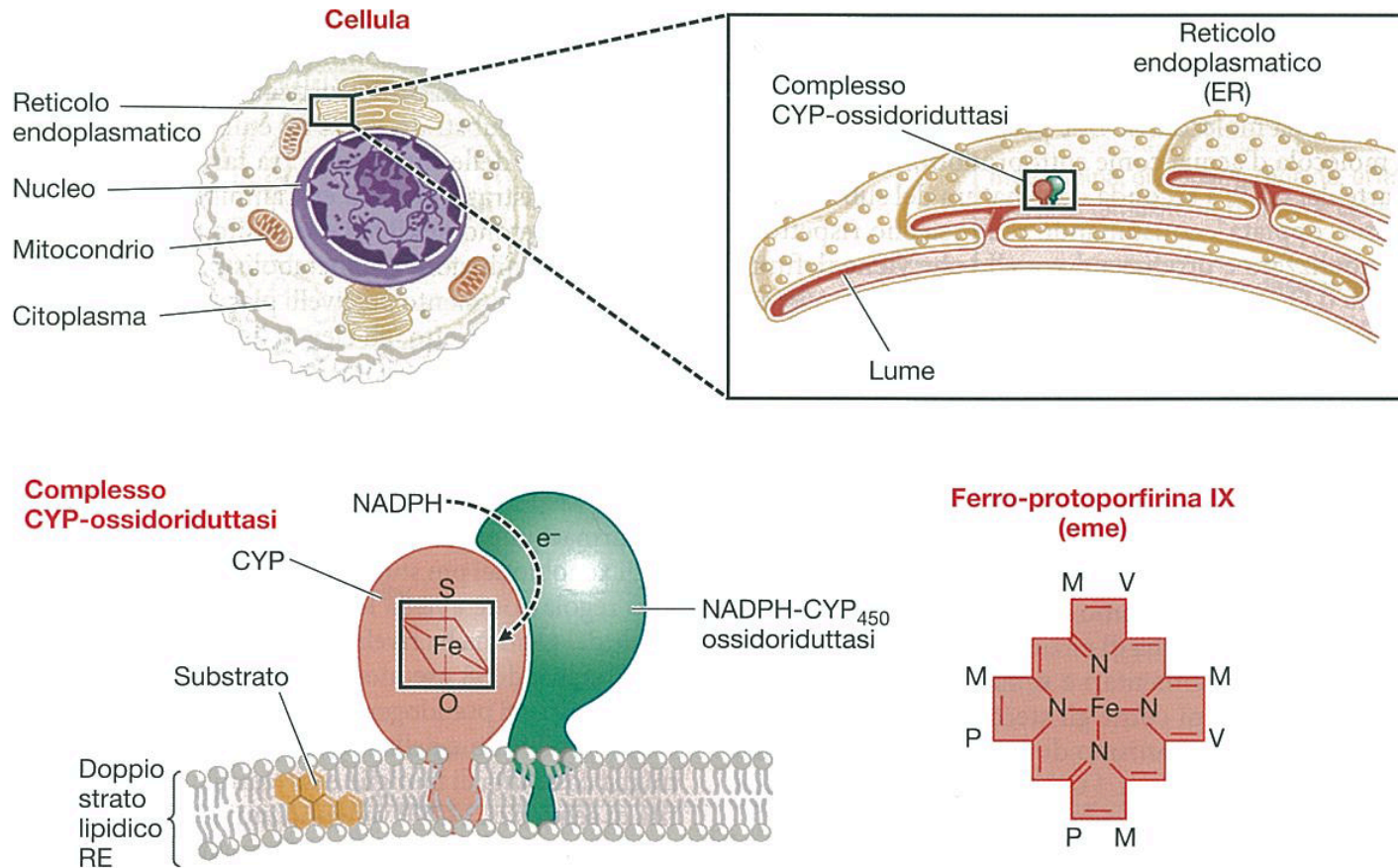


Figura 6-2 Localizzazione cellulare dei CYP. La figura illustra in dettaglio livelli microscopici crescenti, espandendo in sequenza le aree nei box. I CYP sono nel doppio strato fosfolipidico del ER. La maggior parte degli enzimi è localizzata sulla superficie citosolica del ER. Un secondo enzima, la NADPH citocromo ossidoreduttasi, trasferisce gli elettroni al CYP, che può, in presenza di ossigeno, ossidare substrati xenobiotici, molti dei quali sono idrofobici e dissolti nel EF. Una singola specie di NADPH-CYP ossidoreduttasi trasferisce elettroni a tutte le isoforme di CYP nel ER. Ogni CYP contiene una molecola di ferroprotoporfirina che serve a legare e ad attivare l'ossigeno. I sostituenti sull'anello protoporfirinico sono gruppi metile (M), propionile (P) e vinile (V).

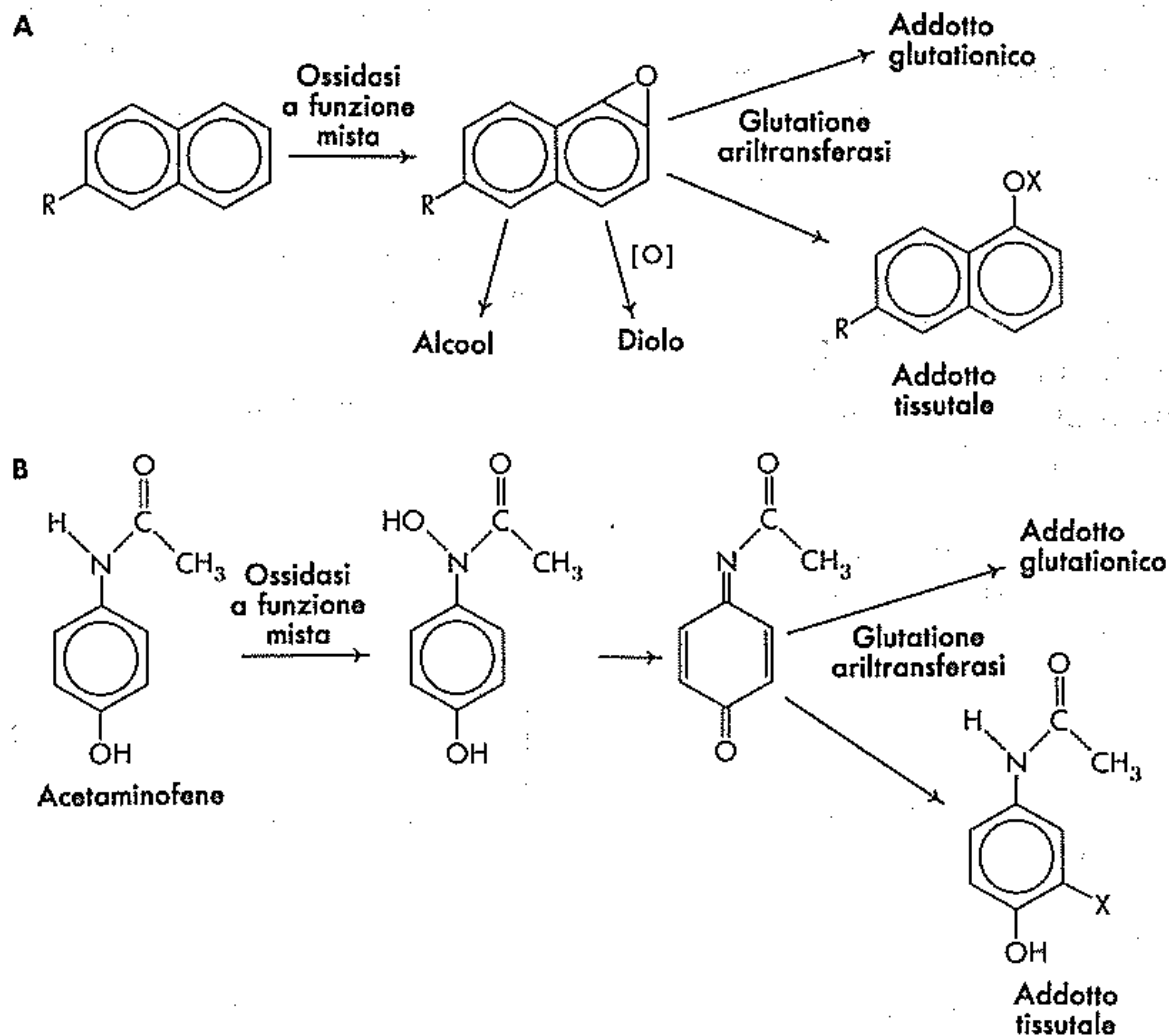


Figura 1.4. Formazione di intermedi reattivi durante il metabolismo di sostanze ambientali e di farmaci.

A. Un composto con un anello aromatico suscettibile di idrossilazione può venire metabolizzato a un ossido arenico (epossido) che può convertirsi spontaneamente in monoalcol. L'epossido può anche venire convertito enzimaticamente in un «diolo» oppure può reagire con il glutathione. Quest'ultimo composto finisce con l'essere escreto sotto forma di derivato dell'acido mercapturico. Quando le concentrazioni di composti come il glutathione sono limitanti, può svolgersi una reazione con i costituenti macromolecolari dei tessuti.

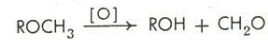
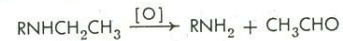
B. L'acetaminofene può convertirsi in un intermedio reattivo di tipo chinonico che si trasforma rapidamente in un mercapturato quando la concentrazione del glutathione non è limitante. (La principale via del metabolismo dell'acetaminofene porta a un O-glucuronide.) X rappresenta un sito tissutale di reazione covalente.

Esempi di biotrasformazione dei farmaci (2)

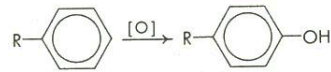
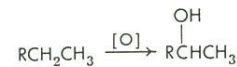
Tabella 1.3 Reazioni di biotrasformazione dei farmaci

I. Reazioni ossidative (microsomiali)

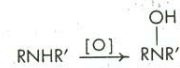
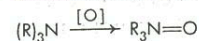
(1) N- e O-dealchilazione



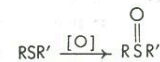
(2) Idrossilazione di catena laterale (alifatica) e di anello aromatico



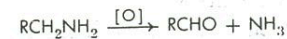
(3) N-ossidazione e N-idrossilazione



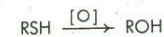
(4) Formazione di solfossidi



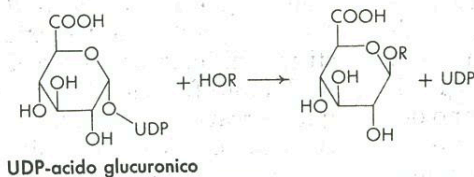
(5) Deaminazione delle amine



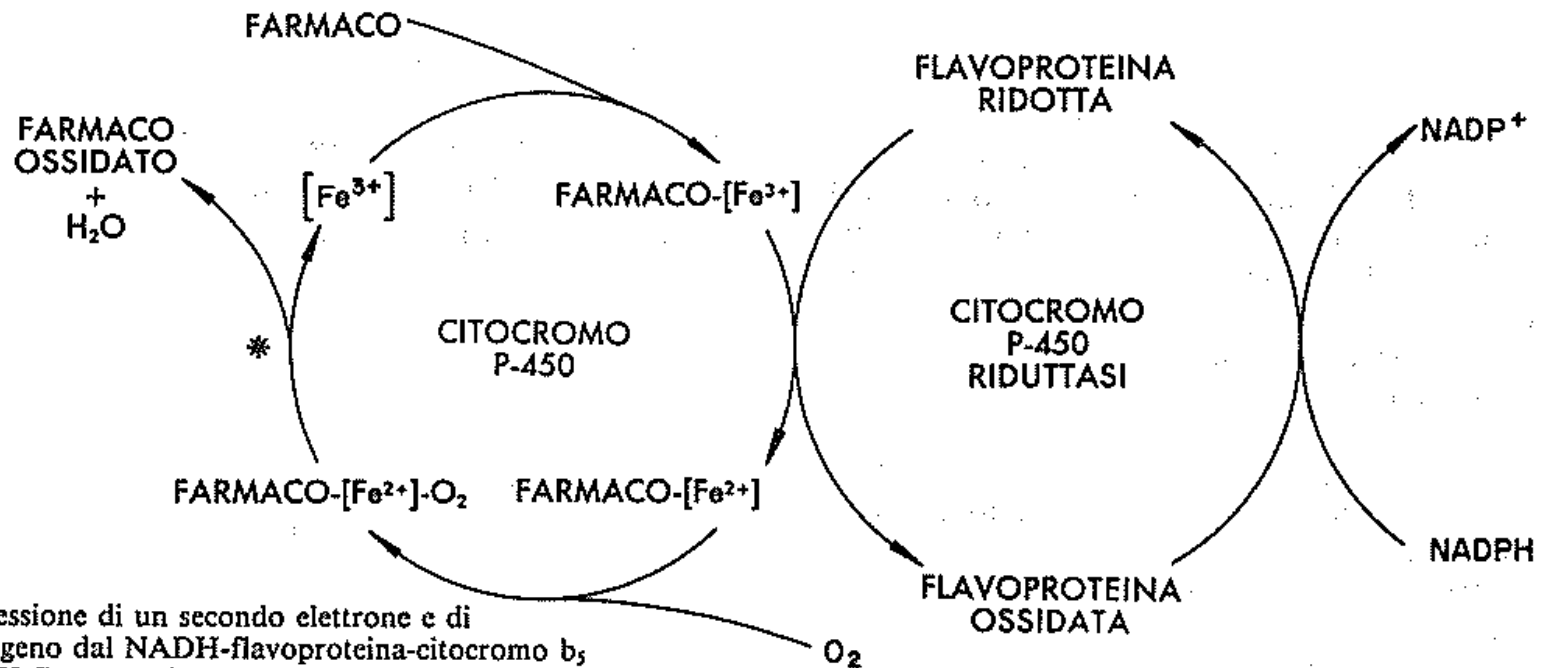
(6) Desolfurazione



II. Sintesi dei glucuronidi (microsomiale)



Citocromo P-450 - ossidazioni

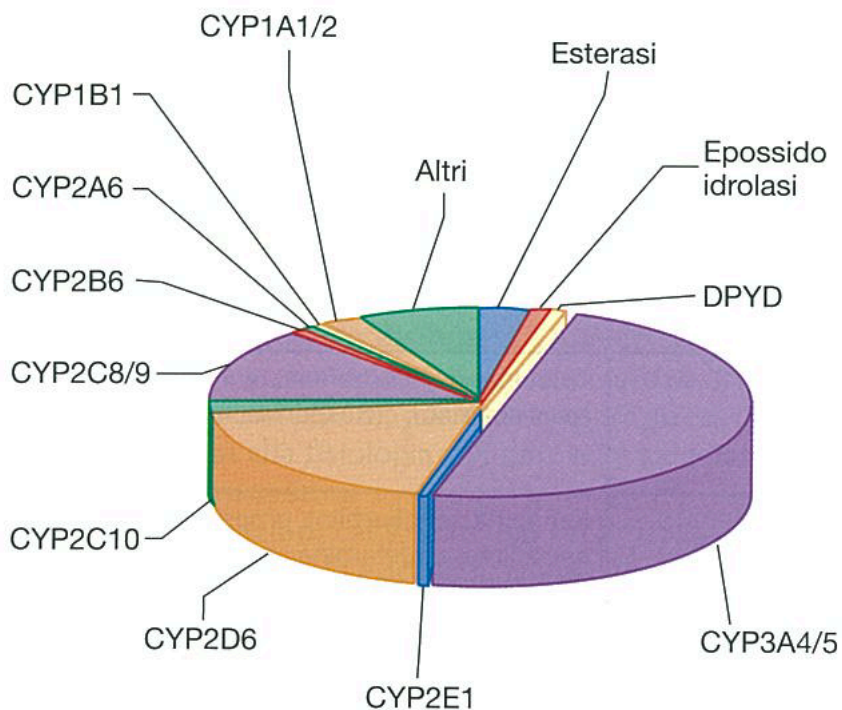


* Indica la cessione di un secondo elettrone e di due ioni idrogeno dal NADH-flavoproteina-citocromo b_5 o dal NADPH-flavoproteina.

Figura 1.3. I principali componenti del sistema di enzimi microsomiali epatici farmaco-metabolizzanti.

Sistemi microsomiali epatici – citocromo P-450

A. Enzimi di fase 1



B. Enzimi di fase 2

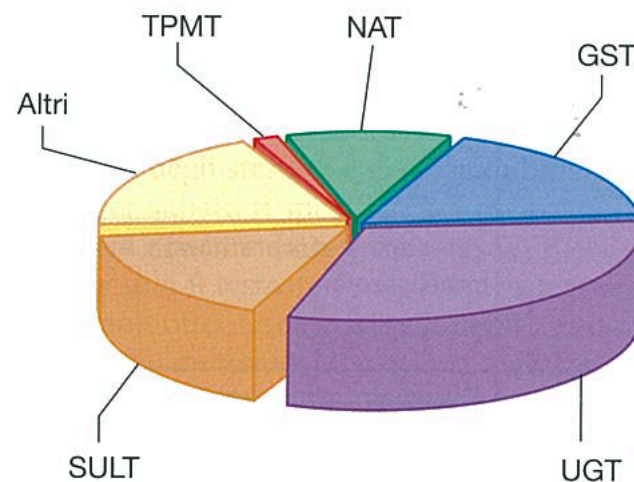


Figura 6-3 Percentuale di farmaci usati in clinica che vengono metabolizzati dai principali enzimi di fase 1 e 2. La dimensione relativa di ciascuno spicchio rappresenta una stima della percentuale di farmaci metabolizzati dai principali enzimi di fase 1 (A) e di fase 2 (B), basata su studi riportati in letteratura. In alcuni casi, un singolo farmaco può essere metabolizzato da più di un enzima.

Citocromo P-450 - ossidazioni

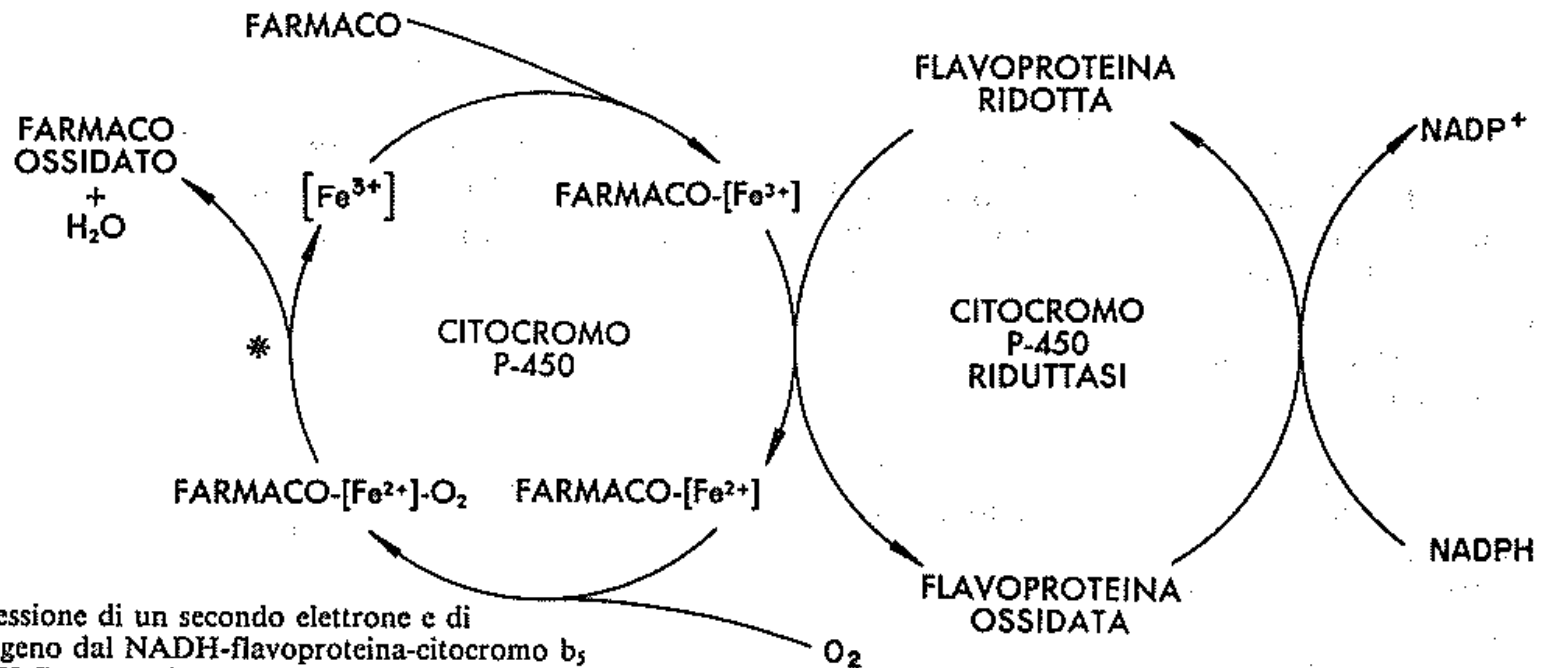


Figura 1.3. I principali componenti del sistema di enzimi microsomiali epatici farmaco-metabolizzanti.

Velocità di biotrasformazione per opera del sistema di ossidasi a funzione mista

- Concentrazione citocromo P-450
- % delle varie isoforme di citocromo P-450
- Affinità delle isoforme per il substrato
- Concentrazione citocromo P-450 riduttasi
- Velocità di riduzione del complesso farmaco – citocromo P-450
- Competizione con substrati endogeni e esogeni

Sintesi dei glucuronidi

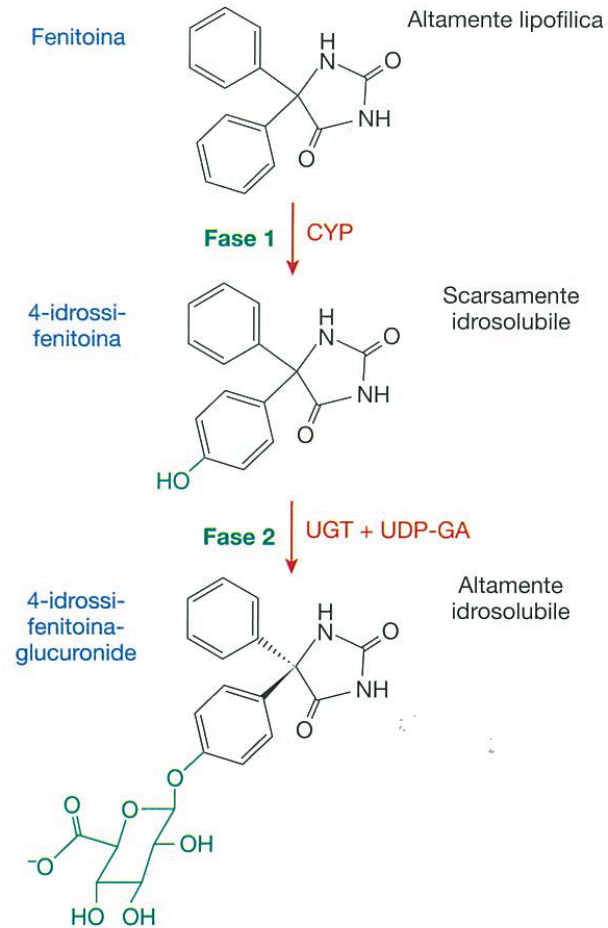


Figura 6-1 *Metabolismo della fenitoina.* Durante la fase 1 il CYP catalizza la 4-idrossilazione della fenitoina a dare HPPH. Nella fase 2 il gruppo ossidrilico serve da substrato all'UGT che coniuga una molecola di acido glucuronico utilizzando come cofattore UDP-GA. Insieme, la fase 1 e la fase 2 convertono una molecola estremamente idrofobica in un derivato idrofilico più voluminoso, che viene eliminato con la bile.

Inibizione del metabolismo microsomiale

- Competizione per lo stesso enzima:
 - Dicumarolo e fenitoina
 - Allopurinolo e 6-mercaptopurina
- Flusso sanguigno epatico
- Monossido di carbonio
- Agenti epatotossici

Induzione dell'attività degli enzimi microsomiali

- **E' importante per:**
 - La farmacoterapia
 - La trasformazione delle sostanze ambientali in agenti tossici
- Induttori:
 - Fenobarbitale & simili
 - Es: fenobarbitale & warfarina
 - Idrocarburi policiclici aromatici & simili
 - Es: tetraclorodibenzo-*p*-diossina

Metabolismo dei farmaci e loro tossicità

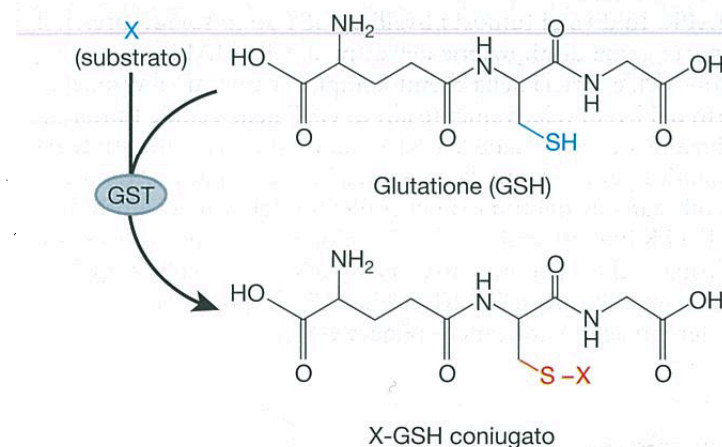
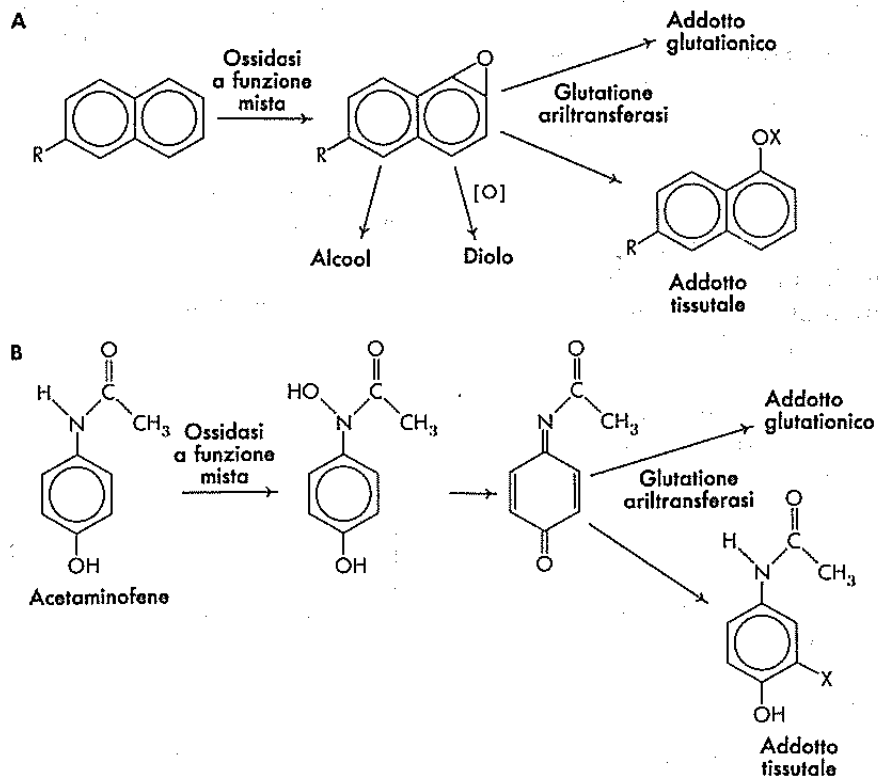


Figura 6-10 Il glutazione (GSH) come cosubstrato nella coniugazione di un farmaco o uno xenobiotico (X) ad opera della GST.

Figura 1.4. Formazione di intermedi reattivi durante il metabolismo di sostanze ambientali e di farmaci.

A. Un composto con un anello aromatico suscettibile di idrossilazione può venire metabolizzato a un ossido arenico (epossido) che può convertirsi spontaneamente in monoalcol. L'epossido può anche venire convertito enzimaticamente in un «diolo» oppure può reagire con il glutazione. Quest'ultimo composto finisce con l'essere escreto sotto forma di derivato dell'acido mercapturico. Quando le concentrazioni di composti come il glutazione sono limitanti, può svolgersi una reazione con i costituenti macromolecolari dei tessuti.

B. L'acetaminofene può convertirsi in un intermedio reattivo di tipo chinonico che si trasforma rapidamente in un mercapturato quando la concentrazione del glutazione non è limitante. (La principale via del metabolismo dell'acetaminofene porta a un O-glucuronide.) X rappresenta un sito tissutale di reazione covalente.

Biotrasformazione non-microsomiale

- Coniugazioni (eccetto formazione glucuronidi)
- Ossidazione
- Riduzione
- Idrolisi

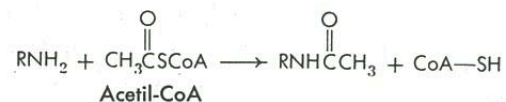
- Enzimi non-inducibili, ma possono presentare polimorfismo genetico:
 - Butirilcolinesterasi
 - N-acetiltransferasi

Reazioni di biotrasformazione dei farmaci

Tabella 1.3 Reazioni di biotrasformazione dei farmaci (Continua)

III. Altre reazioni di coniugazione

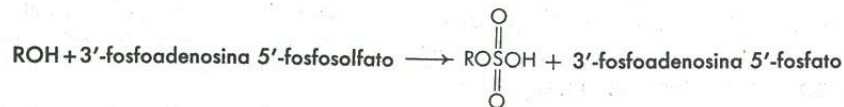
(1) Acetilazione



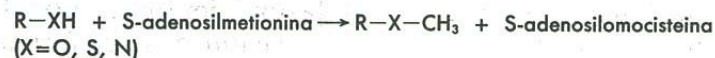
(2) Coniugazione con glicina



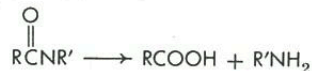
(3) Coniugazione con solfato



(4) O-, S- e N-metilazione

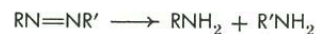


IV. Idrolisi di esteri e di amidi



V. Riduzione

(1) Azoriduzione



(2) Nitroriduzione

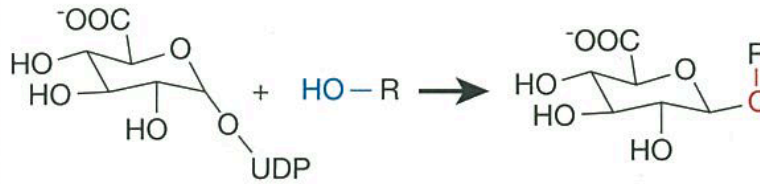


Biotrasformazione non-microsomiale

- coniugazioni -

III. Reazioni di coniugazione

Glucuronidazione



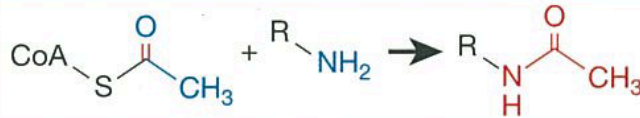
Paracetamolo, morfina, oxazepam, lorazepam

Solfatazione



Paracetamolo, steroidi, metildopa

Acetilazione



Sulfonamidi, isoniazide, dapsona, clonazepam

Metilazione^a



L-dopa, metildopa, mercaptopurina, captopril

Coniugazione con glutazione



Adriamicina, fosfomicina, busulfano

Abbreviazioni: PAPS, 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosolfato; PAP, 3'-fosfoadenosina-5'-fosfato; AdoMet, S-adenosilmetionina; AdoHomCys, S-adenosilomocisteina.

^a Anche per RS-, RN-.

Biotrasformazione non-microsomiale

- idrolisi – ossidazione – riduzione -

- **Idrolisi:**
 - Esterasi
 - Peptidasi
- **Ossidazione**
 - Enzimi flavoproteici
 - Alcol deidrogenasi
 - Aldeide deidrogenasi
 - Xantina ossidasi
 - Monoaminossidasi
- **Riduzione:**
 - Riduzione di gruppi nitro
 - Scissione e riduzione del legame azo

Metabolismo dei farmaci nel feto e nel neonato

- Ridotta attività degli enzimi microsomiali:
 - Bilirubina
 - Cloramfenicolo
 - Analgesici oppiacei
- Ridotta attività degli enzimi non-microsomiali
- Barriera ematoencefalica scarsamente sviluppata
- Immaturità dei meccanismi escretori