

CITOCROMII – ENZIME ȚINTĂ ALE MEDICAȚIEI

RADU GAVRIL, medic rezident anul I

Institutul de Psihiatrie „Socola” Iași

FARMACOGENETICA

- reprezintă știința care se ocupă cu identificarea genelor care influențează răspunsul generat de farmacoterapie;
- a avut un progres clar în anul 1950 când a fost indentificată variația genică ce codifică citocromul P450 (CYP) - enzima 2D6;
- răspunsul la terapie - ce include farmacocinetica drogului, eficacitatea, siguranța, și/sau tolerabilitatea - va trebui să ia în calcul și elementele de farmacogenetică care vor identifica cel mai bun medicament ce se potrivește unui pacient sau grup populațional în funcție de genotipul fiecăruia.

RELAȚIA FARMACOGENETICĂ-PSIHIATRIE

- Cercetarea farmacogenetică s-a extins pentru a acoperi cele mai multe domenii în medicină, dobândind o importanță crucială în boli complexe, inclusiv în bolile psihice, unde uneori farmacoterapia este inefficientă și/sau costisitoare.
- Cu toate acestea o imagine mai realistă a apărut în ultimii ani, recunoscând influența semnificativă a factorilor clinici și de mediu.
- Pe termen lung, pare inevitabil ca o anumită formă de informații farmacogenetice va influența tratamentul clinic în psihiatrie, având în vedere că se urmărește studierea varietăților de răspuns față de medicamente în plan individual ca rezultat al diferențelor structurale individuale ale ADN-ului uman.

VARIABILITATE

- În tulburările mentale, ca și în alte boli, există o mare variabilitate inter-individuală în răspunsul medicamentos pentru eficacitate, tolerabilitate și siguranță care este determinată de:
 - ✓ factori ce țin de pacienți (vârstă, sex, etnie);
 - ✓ factori de mediu;
 - ✓ asocierile medicamentoase, fumat, dietă.
- Aceasta diversitate a răspunsului medicamentos ține de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție și conduce la o variație a concentrației plasmatice a medicamentului dar, de asemenea, și la interacțiunea acestuia cu ținta sa, prin enzime, receptori și transportori.

CITOCROMUL P450

- reprezintă una dintre cele mai importante enzime implicate în metabolizarea medicamentelor;
- se caracterizează printr-o variabilitate inter-individuală ridicată în activitatea catalitică cauzată în principal de polimorfismul genetic.
- Mai mult de 50 de enzime CYP au fost identificate la om, dar peste 90% din toate medicamentele sunt metabolizate doar de câteva dintre ele: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5.
- CYP2D6 este implicat în metabolizarea a cel puțin 25% din medicamente.
- Au fost identificate peste 75 variante alelice, cu activități enzimatică care variază de la deficitare, intermediare, rapide și ultrarapide.

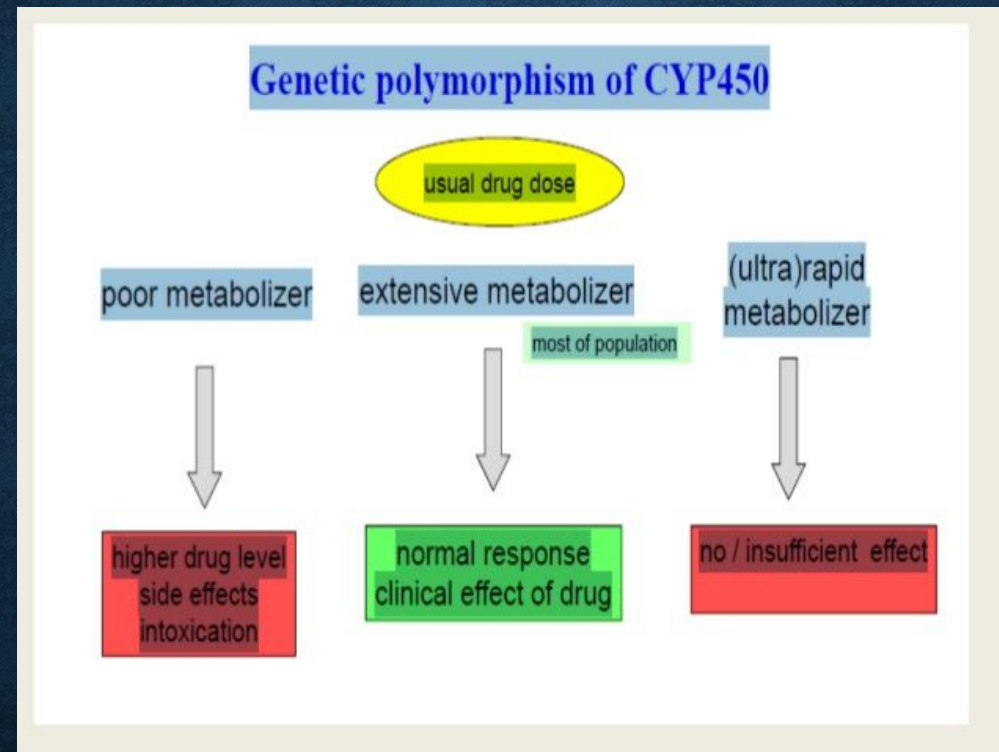


Fig. 1. Polimorfismul genetic al P450

CITOCROMUL P450

- Enzimele citocromului P450 se găsesc în cea mai mare concentrație în celulele hepatice, dar pot fi regăsite în majoritatea țesuturilor, la nivelul reticulului endoplasmatic.

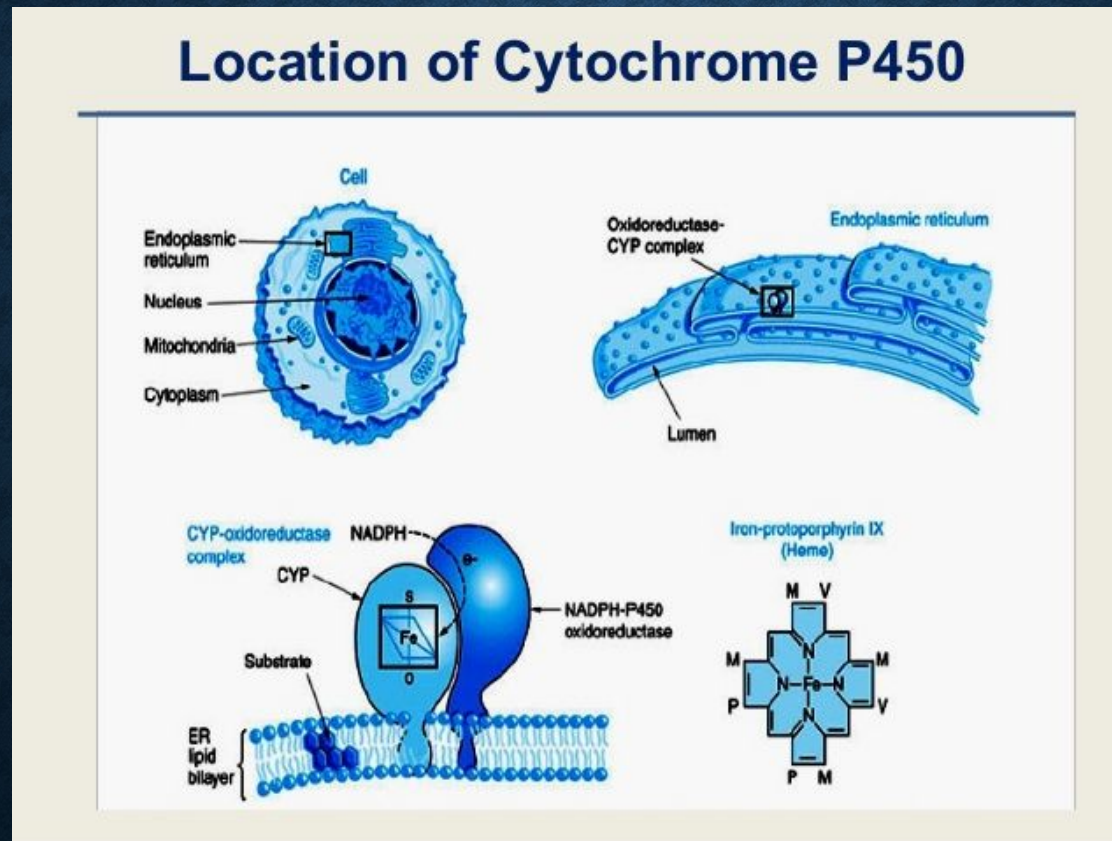


Fig. 2. Localizarea Citocromului p450

CITOCROMUL P450

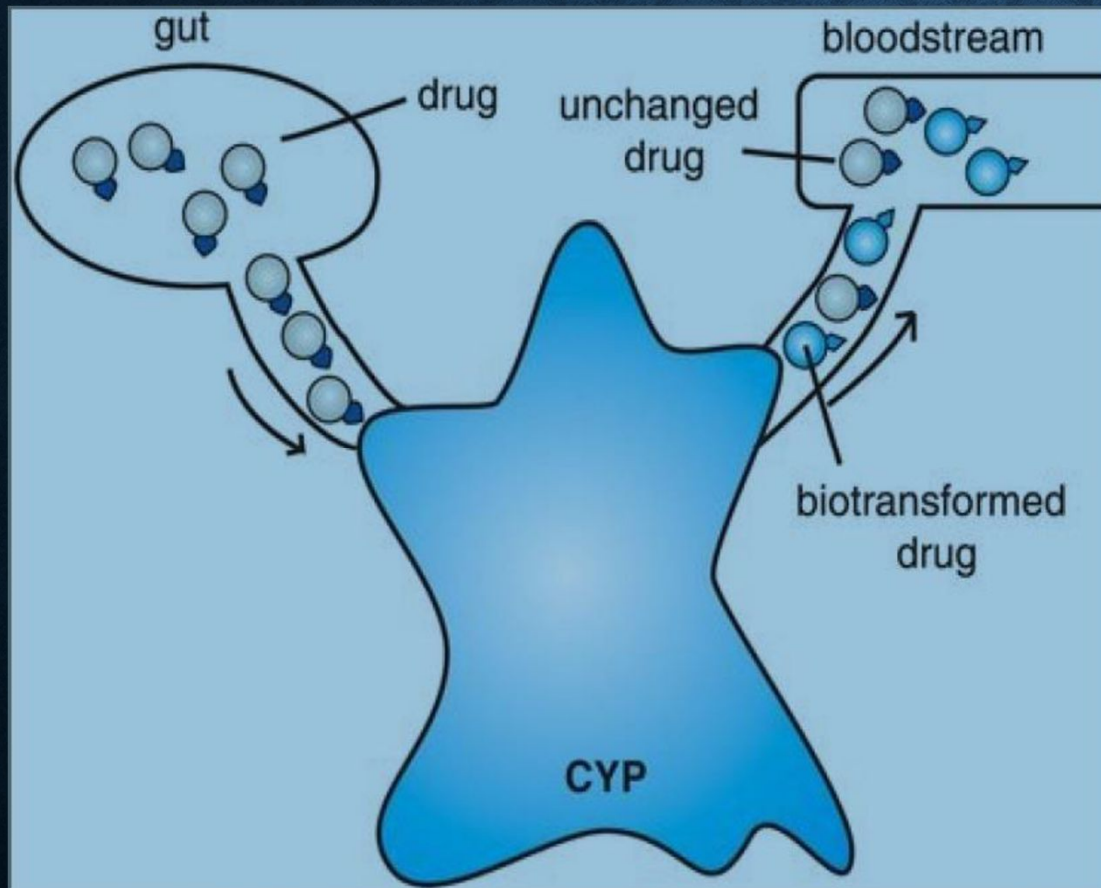
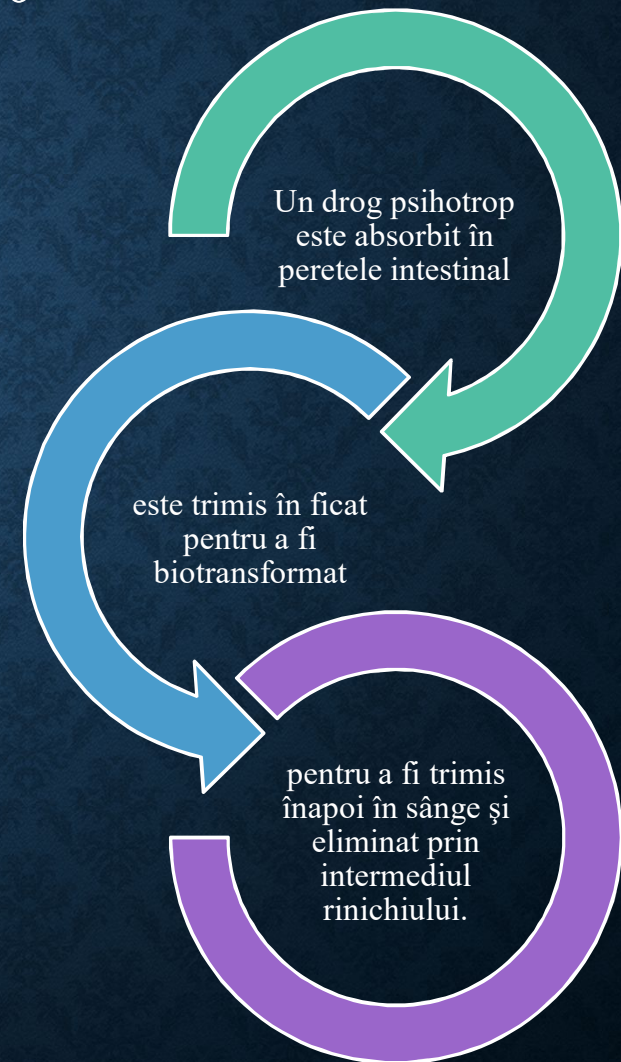


Fig. 3. Modul de acțiune al Citocromului P450



CITOCROMUL P450

- Sistemul enzimatic al CYP mediază modul în care organismul metabolizează medicamentele.
- După trecerea prin peretele intestinal și ficat medicamentul va exista ca parțial nemodificat și parțial biotransformat.
- Există peste 30 de tipuri de enzime CYP cunoscute dar nu toți indivizii au aceleași enzime CYP. În astfel de cazuri se poate spune că enzimele lor sunt polimorfe.

CITOCROMUL P450

- De exemplu 5-10% dintre caucazieni au activitate enzimatică scăzută pentru CYP-2D6 iar aproximativ 20% dintre asiatici au activitate redusă pentru CYP-2C19.
- Astfel de indivizi cu activitate enzimatică redusă trebuie să metabolizeze drogurile pe rute alternative care nu pot fi la fel de eficiente ca și rutele tradiționale. Acești indivizi au nevoie de concentrații plasmatice mai ridicate de medicament comparativ cu persoanele cu activitate enzimatică normală.

CITOCROMUL P450

- De asemenea, există persoane care moștenesc o activitate enzimatică ridicată și astfel au nevoie de concentrații plasmatice mai scăzute comparativ cu cei cu activitate enzimatică normală.
- Genele pentru aceste enzime CYP pot fi acum măsurate și pot fi folosite pentru a identifica pacienții care au nevoie de ajustarea dozelor pentru obținerea unui răspuns terapeutic optim.
- Cele mai importante subtipuri enzimatică sunt: CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 și 3A4.

Main isoforms of human cytochrome P450

Various isoforms prefer different substrates, have different inducers and inhibitors

CYP	Substrate ^a	Inducer ^a	Inhibitor ^a
CYP1A2	theophylline	tobacco smoke	erythromycin
CYP2A6	methoxyflurane	phenobarbital	methoxsalem
CYP2C9	ibuprofen	phenobarbital	sulfaphenazole
CYP2C19	omeprazole	phenobarbital	teniposide
CYP2D6	codeine	rifampicine	quinidine
CYP2E1	halothane	alcohol	disulfiram
CYP3A4	diazepam	phenobarbital	grapefruit

Fig. 4. Principalele forme izoforme ale P450

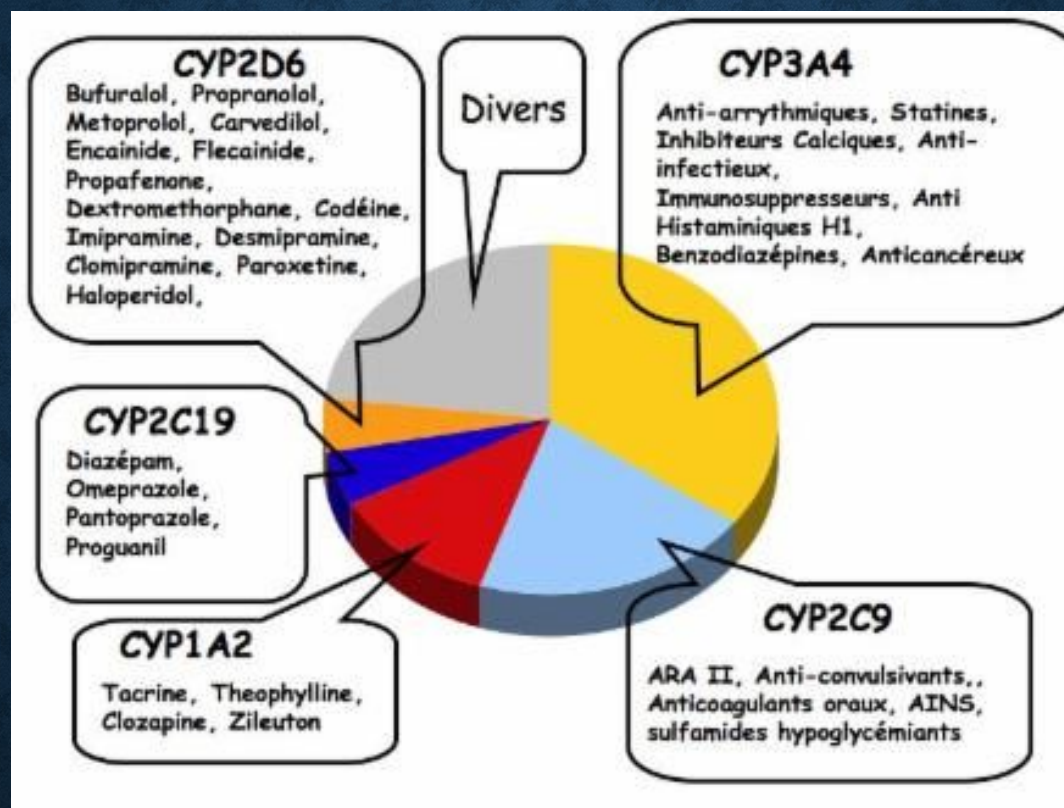


Fig. 5. Principalele xenobiotice în metabolizarea cărora intervine P450

CYP1A2

- este cu precădere implicat în metabolismul clozapinei și olanzapinei (antipsihotice atipice) și duloxetinei (SNRI).
- Clozapina pare a fi mai importantă decât alte droguri în ceea ce privește personalizarea plasmatică pentru că mai multe studii au demonstrat o concentrație plasmatică optimă pentru acest medicament. În plus, nivele plasmatiche mai ridicate au demonstrat riscuri mai mari pentru convulsii.
- Unele variante genice ale CYP1A2 au fost asociate cu activitate metabolică sau crescută sau scăzută pentru clozapina.

CYTOCHROME P450 INHIBITION

CYP1A2

Antipyrine
Caffeine
Clomipramine
Clozapine
Imipramine
Olanzapine
Paracetamol
Phenacetine
Methadone
Tacrine
Theophylline

CYP2C9

Diclofenac
Ibuprofen
Naproxen
Phenytoin
Warfarin
Tolbutamide

CYP2C19

Amitriptyline
Clomipramine
Diazepam
Imipramine
Mephobarbital
Omeprazole
Proguanil
Mephenytoin
Thioridazine

Plate 11

CYTOCHROME P450 INHIBITION

CYP2D6

Codeine
Debrisoquine
Dextromethorphan
Flecainide
Haloperidol
Maprotiline
Mianserin
Mirtazapine
Perphenazine
Propafenone
Propranolol
Methadone
Sertindol
Sparteine
Thioridazine
Tramadol
Tricyclic
antidepressants
Venlafaxine
Zuclopenthixol

CYP3A4

Alprazolam
Amiodarone
Carbamazepine
Clomipramine
Cortisol
Cyclosporin A
Diazepam
Erythromycin
Imipramine
Midazolam
Nifedipine
Omeprazole
Quinidine
Methadone
Terfenadine
Testosterone
Triazolam
Verapamil
Zolpidem

Plate 12

Fig. 6. Substanțe care inhibă activitatea p450

CYP 1A2

- Unele variante genice ale CYP1A2 au fost asociate cu activitate metabolică crescută sau scăzută pentru clozapina, dar aceste alele fie sunt rare, fie au o valoare predictivă redusă.
- Un inhibitor al 1A2 este fluvoxamina (ISRS), ceea ce înseamnă că atunci când se asociază cu clozapina, olanzapina, zotepina, asenapina sau duloxetina nivelurile sangvine ar putea crește.
- Acest lucru este important clinic pentru olanzapina sau asenapina, unde pot eventual crește sedarea, iar în ceea ce privește clozapina, zotepina și duloxetina pot crește efectele secundare inclusiv crescând riscul de convulsii.
- Dozele de clozapine și zotepina trebuie reduse atunci când se administrează concomitent fluvoxamina sau trebuie înlocuit ISRS-ul cu un altul.

CYP 1A2 - EXEMPLU

- Un studiu de caz realizat de Jonathan Meyer și colegii săi și publicat în anul 2016 în Case Reports in Psychiatry are ca tema administrarea concomitent a clozapinei și ciprofloxacinei.
- Este vorba despre o femeie de 28 de ani diagnosticată cu schizofrenie care a fost tratată timp de 3 ani cu clozapina 100mgx2/zi.
- În cursul unei infecții de tract urinar, pacienta a urmat tratament cu ciprofloxacin 500mg x2/zi însă la 48 de ore a decedat. Postmortem s-a descoperit că nivelul plasmatic de clozapină a crescut în mod dramatic la 2900ng/ml, iar cauza morții a fost toxicitatea crescută la clozapina.
- Având în vedere interacțiunea plasmatică cu potențial letal între clozapina și ciprofloxacina, medicii sunt sfătuiți să reducă doza de clozapina la 2/3 dacă se asociază cu ciprofloxacina și să se verifice nivelurile plasmatice ale clozapinei.

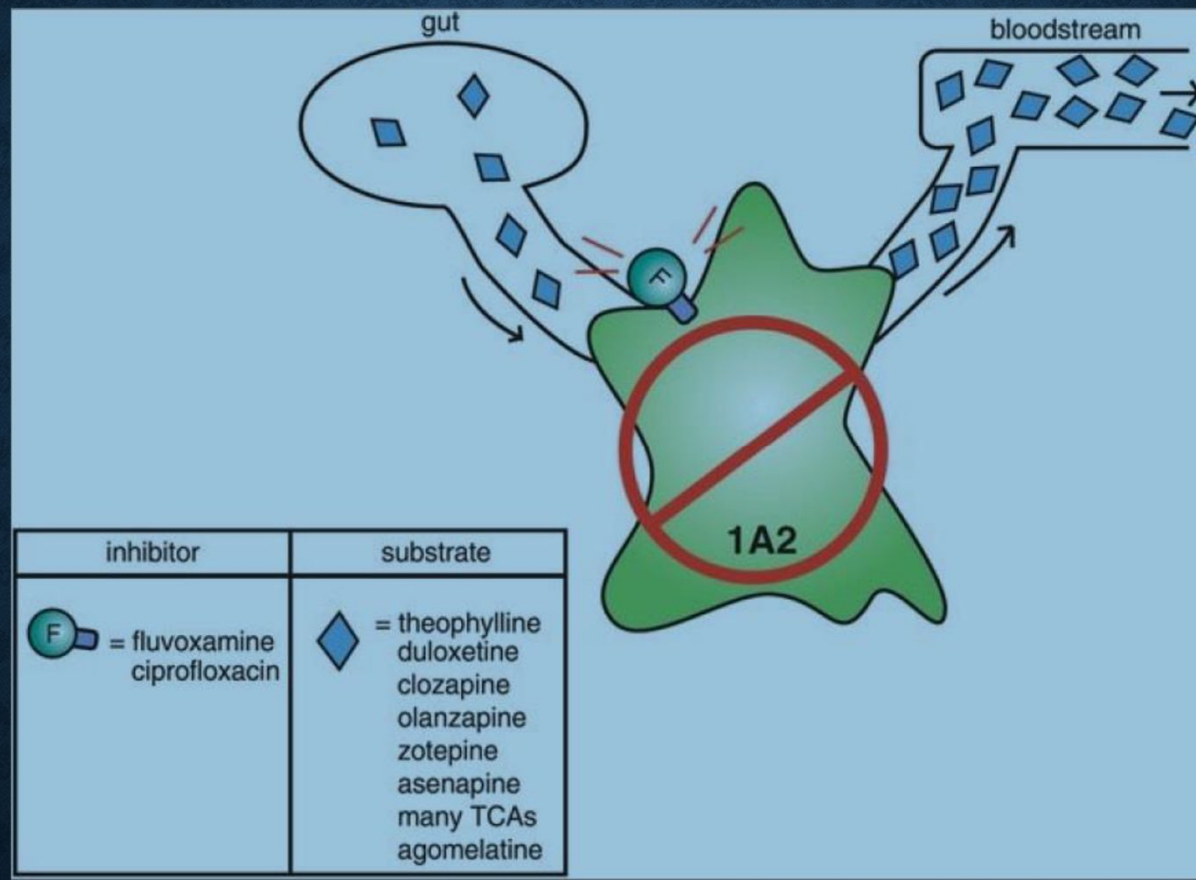
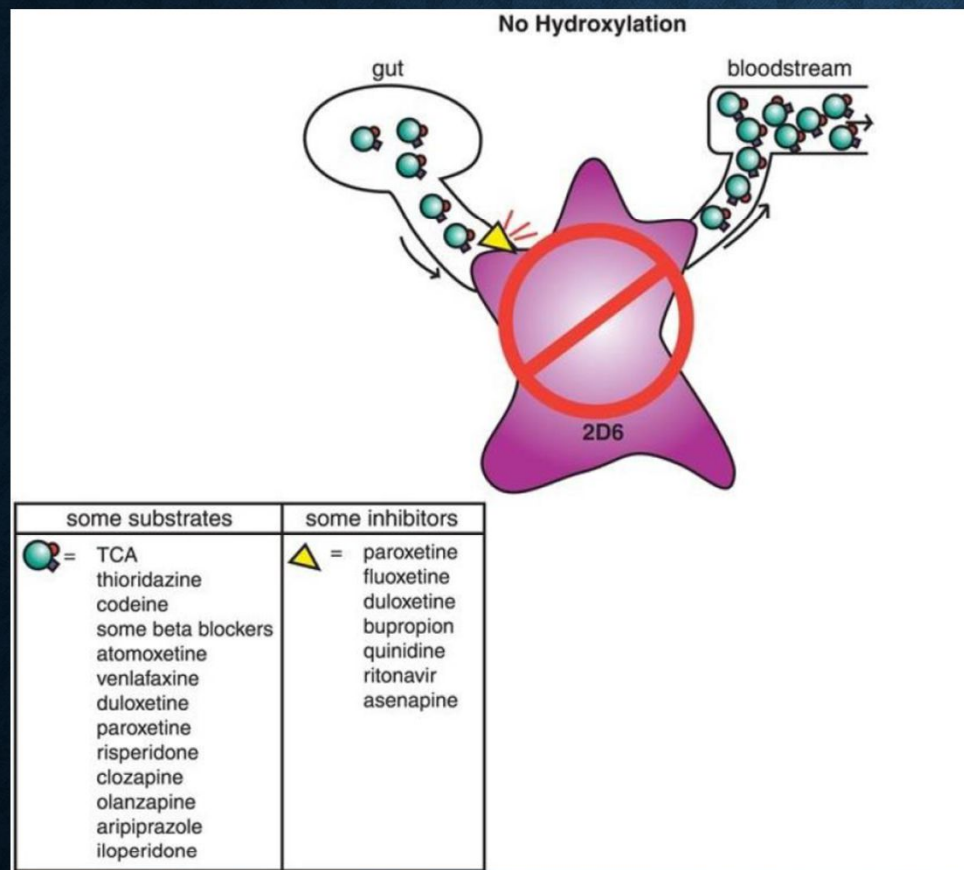


Fig. 7. CYP1A2

CYP2D6

- Este o enzimă CYP importantă pentru multe medicamente psihotrope.
- Numeroase antipsihotice și unele antidepresive sunt activate de această enzimă și unele antidepresive sunt de asemenea inhibitori.
- Transformă risperidona și venlafaxina în medicamente active.
- Dacă se administrează un inhibitor de 2D6 unui pacient cu activitate metabolică scăzută, nivelurile plasmatice ale acelei substanțe pot fi ridicate.
- Acest lucru poate fi deosebit de important pentru pacienții tratați cu antidepresive triciclice, atomoxetina (ISRN), tioridazina (antipsihotic conventional), iloperidona (antipsihotic atipic) în ajustarea dozelor sau schimbarea cu un alt medicament pentru siguranță și eficacitate maximă.



- Consecințele inhibării CYP2D6: dacă un antidepressiv triciclic este administrat împreună cu un inhibitor de 2D6 (paroxetina sau fluoxetina), nivelurile plasmatiche ale antidepressivului triciclic cresc și pot fi toxice.

FIG. 8. CYP2D6

CYP3A4

- Această enzimă metabolizează mai multe medicamente psihotrope și statine.
- Unele dintre aceste medicamente psihotrope sunt slabi inhibitori ai acestei enzime, cum ar fi:
 - ✓ fluvoxamina (ISRS);
 - ✓ nefazodona (SARI-AGONIST SEROTONINERGIC ȘI INHIBITOR AL RECAPTĂRII SEROTONINEI);
 - ✓ fluoxetina (ISRS) și norflozetina (ISRS) sunt inhibitori activi ai 3A4.

CYP3A4

- Alte droguri non-psihotropice sunt inhibitori puternici ai 3A4, cum ar fi ketoconazolul, inhibitori de proteaza și eritromicina.
- Administrarea concomitentă cu un inhibitor de 3A4 cu aceste substanțe necesită ajustarea dozelor.
- De exemplu, combinând un inhibitor 3A4 cu alprazolam sau triazolam poate provoca sedare semnificativă datorită nivelurilor ridicate ale medicamentelor în plasmă.
- Combinarea unui inhibitor de 3A4 cu medicamente care scad colesterolul (simvastatin, atorvastatin, lovastatin) poate crește riscul de leziuni musculare și rabdomioliză din cauza nivelurilor crescute ale statinelor în plasmă.

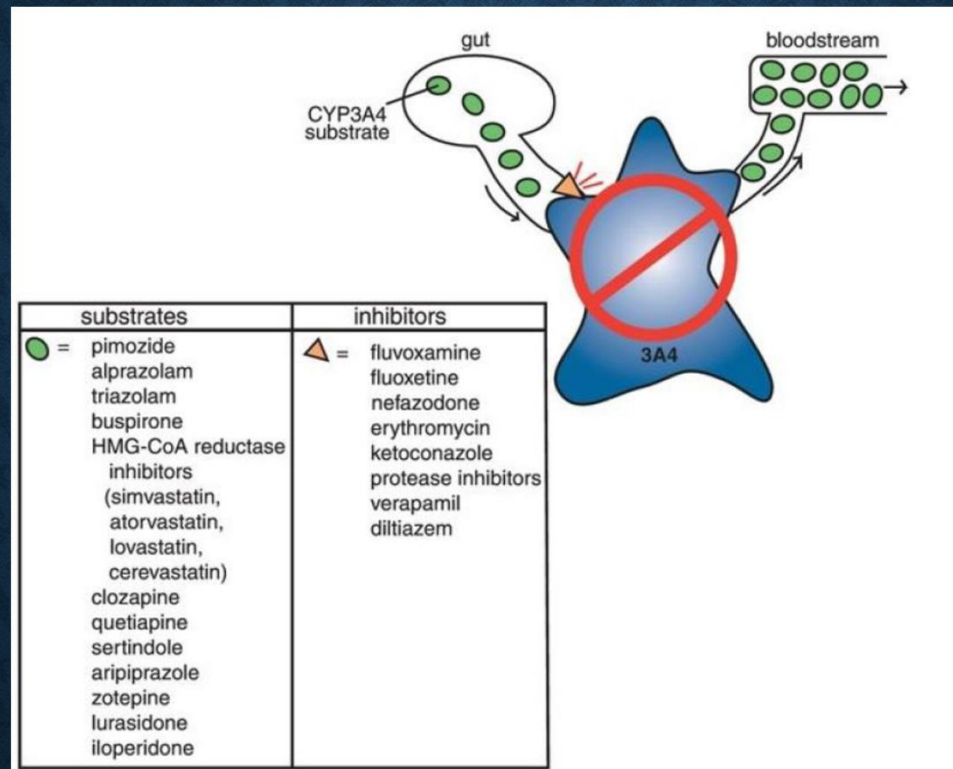


FIG. 9. CYP3A4

CYP3A4

- Unele medicamente pot crește concentrația de 3A4 din plasma (carbamazepina și unii inhibitori de revers transcriptaza).
- Deoarece carbamazepina este un timostabilizator care se asociază frecvent cu antipsihotice precum clozapina, quetiapina, aripiprazol sau zotepina, aceasta poate reduce nivelurile din sânge ale antipsihoticelor și astfel necesită creșterea dozelor pentru ca efectele să fie optime.
- Dacă administrarea de carbamazepina este oprită atunci dozele acestor antipsihotice trebuie reduse deoarece autoinducerea lui 3A4 de către carbamazepina se va inversa în timp.

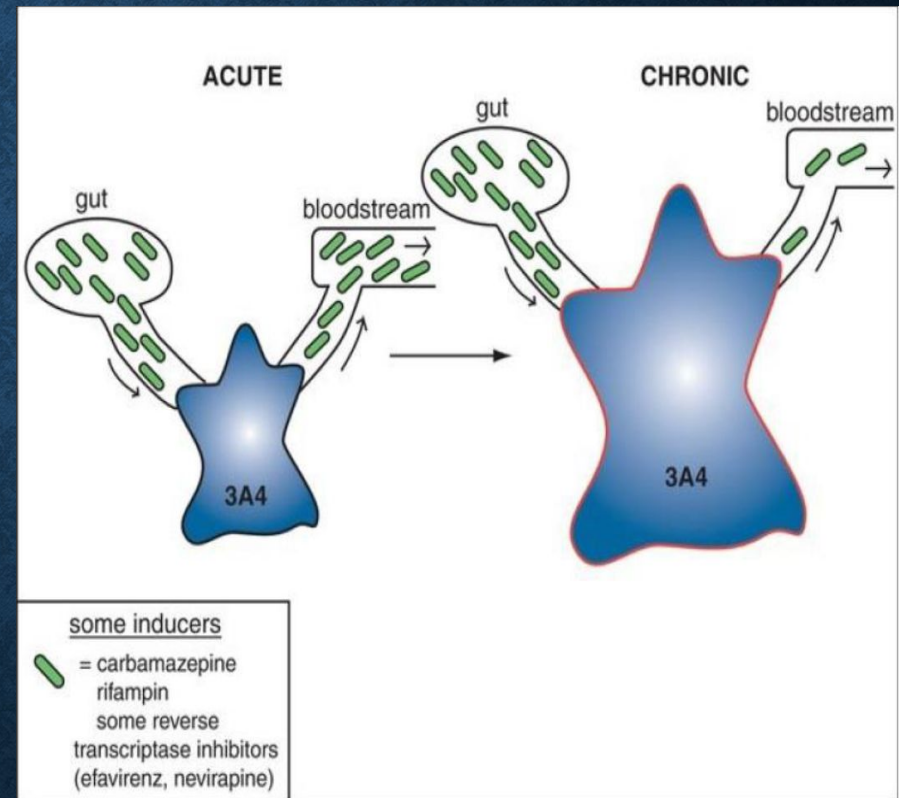


Fig. 10. CYP 3A4 - Acțiune

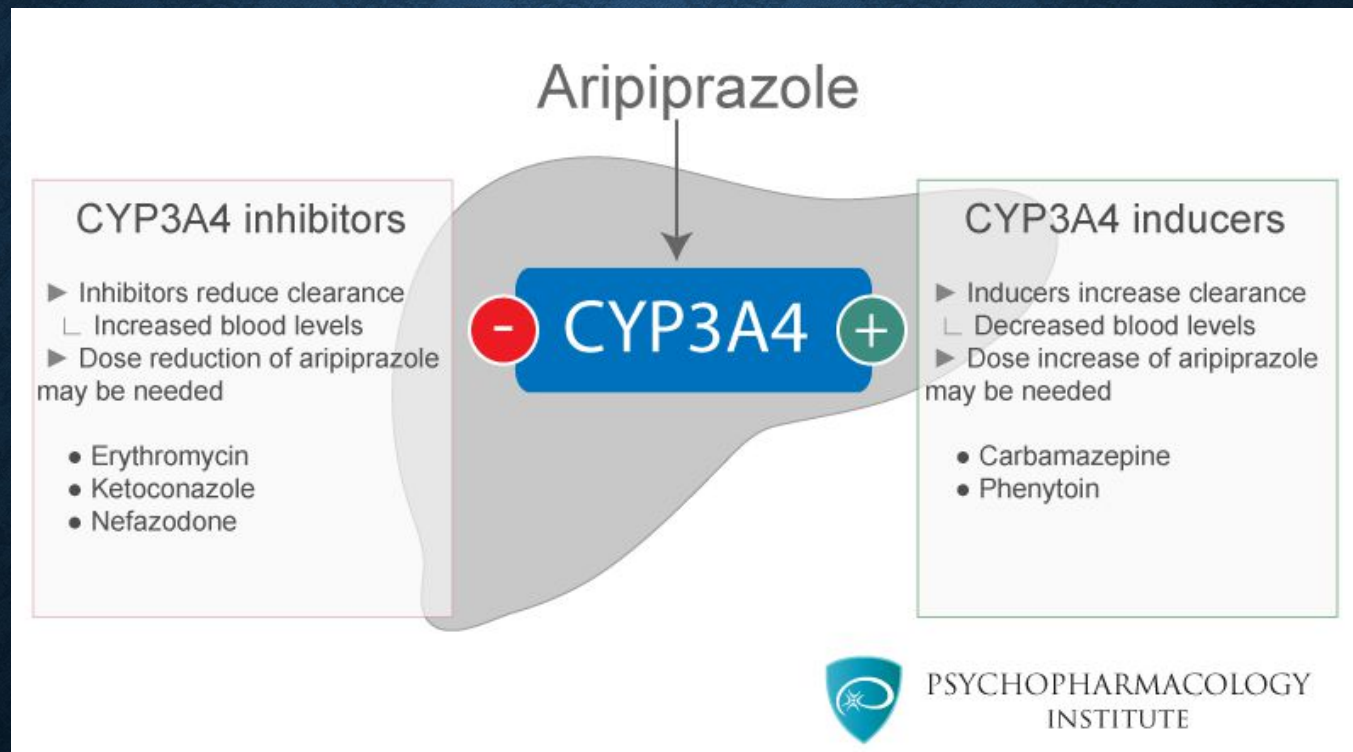
DIAZEPAM ȘI GENOTIPUL CYP2C19

- Diazepamul este o benzodiazepina cu mai multe utilizări clinice printre care: gestionarea anxietății, insomniei, spasmelor musculare, convulsiilor și sevrajului alcoolic.
- Este metabolizat în mod special de CYP2C19 și CYP3A4 în principalul metabolit activ, *desmetildiazepamul*, care se găsește în plasmă în concentrații apropiate diazepamului. Se mai găsesc doi metaboliți activi minori, *oxazepam* și *temezepam* care sunt de obicei nedetectabili. Alte enzime CYP implicate în metabolizarea diazepamului sunt CYP2C9, CYP2B și CYP3A5.

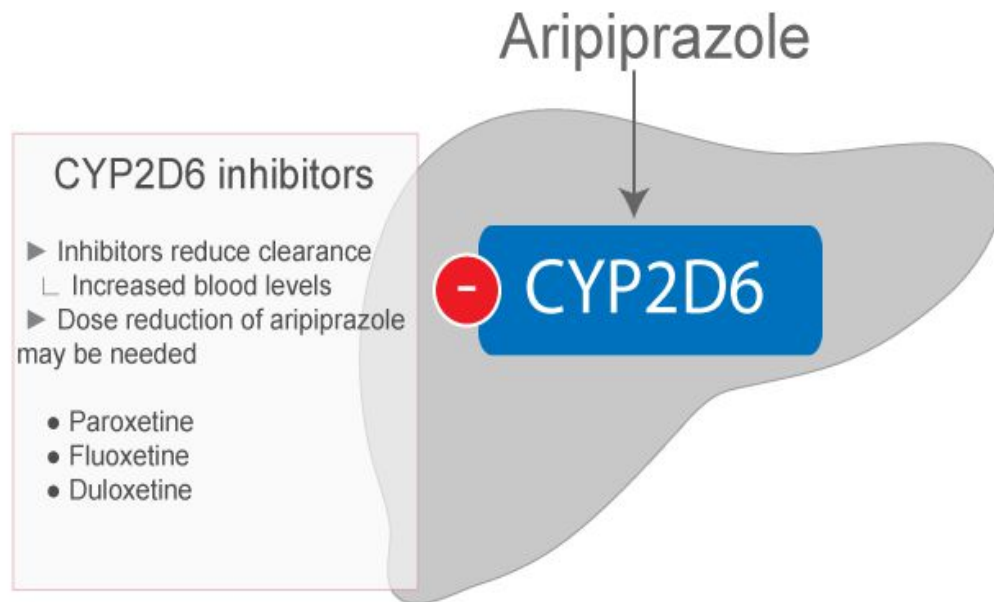
DIAZEPAM ȘI GENOTIPUL CYP2C19

- Există variații inter-individuale în metabolismul benzodiazepinelor iar unii indivizi au o activitate enzimatică scăzută, astfel încât diazepamul are un timp de înjumătățire mai îndelungat.
- Aproximativ 3% din caucazieni și 20% dintre asiatici au o activitate enzimatică redusă sau absentă la CYP2C19.
- La aceste persoane o expunere la doze standard de diazepam poate duce la creșterea nivelelor plasmatice ale acestui drog.

ARIPIPAZOL ŞI CYP3A4



ARIPIPAZOL ŞI CYP2D6



PSYCHOPHARMACOLOGY
INSTITUTE

CONCLUZII

- Această prezentare a subliniat doar aspecte generale ale acțiunilor enzimelor CYP, dar pentru rezultate terapeutice optime trebuie studiate surse de referință actualizate și cuprinzătoare înainte de prescriere.
- Interacțiunile medicamentoase mediate de enzimele CYP sunt în mod constant descoperite, iar clinicianul activ care combină medicamentele trebuie să fie atent la acestea și să fie în permanență informat asupra interacțiunilor medicamentoase.

VĂ MULȚUMESC!