

Nejvýznamnější enzymy druhé fáze metabolismu léčiv: UDP-glukuronosyltransferázy a sulfotransferázy

Pavel Anzenbacher

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Děje, ke kterým dochází při metabolismu léčiv a obecně cizorodých látek, jsou součástí procesů, které spolurozhodují o farmakokinetice léčiva. Patří sem – Absorpce, Distribuce, Metabolismus a Exkrece, zkráceně ADME. Tato zkratka s velkými písmeny se používá často pro charakteristiku farmakokinetiky léčiva. Spolu s toxikologickým hodnocením tyto děje ovlivňují úspěšnost vývoje nových léčiv až z jedné poloviny.

V dalším textu si autor dovoluje na začátku stručně a velmi zjednodušeně uvést principy lékových interakcí a nejčastějších dějů při metabolismu léčiv; tento úvod je pravděpodobně pro většinu čtenářů zbytečný, nicméně prosím o trpělivost, protože je možné, že si čtenáři rádi osvěží některá fakta, která jsou úvodem do vlastní problematiky editoria.

Poznání těchto dějů je jedním z úhelných kamenů moderní farmakologie (1). Důvodem je, že metabolismus léčiva má často zásadní úlohu při hodnocení lékových interakcí, které mohou být velmi významné pro volbu farmakoterapie. Interakce léčiv jsou zpravidla děleny na ty, které jsou relativně poznatelné a predikovatelné, tj. interakce léčiv na základě jejich podobného nebo stejného mechanismu účinku, tedy na základě farmakodynamických vlastností léčivých látek. Lékové inkompability jsou druhým pólem lékových interakcí, které lze také odhadnout nebo předpovědět se znalostí vlastností lékových forem. Třetím případem jsou interakce léčiv na farmakokinetickém základě. Ty jsou spolu s proteiny, které

se na nich podílejí (např. soutěží léčiv o aktivní místo nebo obecně vazebné místo proteinu – enzymu, či receptoru nebo transportující molekuly, případně jiným mechanismem) ve většině skryty už jen vzhledem k tomu, že je struktura většiny interagujících proteinů popsána teprve v posledních letech (2, 3). Rovněž podstata vazebných interakcí léčiv a proteinů je poznávána zhruba posledních padesát let a pro metabolické děje, zejména přeměny léčiv, to platí obzvláště.

Metabolismus léčiv probíhá ve většině tkání, typicky v játrech, ve kterých je zprostředkován enzymy. Cílem metabolismu, tedy chemických změn struktury látky, je připravit látku k její exkreci. S většinovým souhlasem odborné veřejnosti je metabolismus obvykle dělen na dvě fáze. V první fázi metabolismu je cizorodá látka nejčastěji (ve více než 75 % případů) hydroxylována. Nejpravděpodobnějším mechanismem (opět z více než 70 %) je, že atom kyslíku potřebný k hydroxylaci je poskytnut z molekuly O_2 , která je ovšem za účasti enzymů nazývaných cytochromy P450 aktivována, tj. rozštěpena na atom, vstupující do hydroxylace a na atom, tvořící molekulu vody. Je samozřejmě možné, že molekula léčiva již takto „volnou“ hydroxylovou skupinu ve struktuře obsahuje a může přímo vstoupit do spojení (konjugace) ve druhé fázi metabolismu. Přitom je pak „připravená“ molekula léčiva chemickou vazbou spojena s další, vysoce polární, molekulou, resp. zbytkem molekuly, který podstatně zvýší polaritu

vzniklého konjugátu a usnadní tak zásadně exkreci konjugovaného léčiva z organismu. Takovým polárním zbytkem molekuly může být řada reziduí, např. sulfát (zbytek kyseliny sírové), glukuronová kyselina (odvozená od glukosy), acetat, glutathion (polární peptid obsahující skupinu – SH) aj. (1).

V problematice poznání funkce, mechanismů a zejména klinického významu cytochromů P450 se odehrál od r. 1964 velmi významný pokrok. Lidský genom obsahuje 57 funkčních genů pro tyto enzymy, které mají spolu se syntézami NO analogický způsob vazby hemové skupiny na bílkovinnou část. Z uvedeného počtu se zhruba 10 až 12 proteinů významněji podílí na metabolických přeměnách léčiv a cizorodých látek. Nomenklaturní systém cytochromů P450 (zkráceně CYP z **C**ytochrome **P**450) vychází z podobnosti pořadí aminokyselin proteinové části CYPů všech organismů a dělí je na rodiny (s podobností zhruba 40 %), podrodiny (s podobností 55 %) a jednotlivé enzymy. Příkladem může být nejdůležitější CYP pro metabolismus léčiv u člověka (přeměňuje odhadem 40 % léčiv metabolizovaných touto cestou), CYP3A4, který patří do rodiny CYP3 a podrodiny CYP3A, kde je označen číslem 4. U člověka existují ještě formy CYP3A5, CYP3A7 a CYP3A43 (1–3).

Jako příklady klinicky významných lékových interakcí je možné vzpomenout opět u této formy CYP její indukovatelnost látkami obsaženými v třezalce tečkované a s tím související rejekce transplantátu u pacientů