

enzym SUL1A1, který je nejčetnější formou SULT v játrech a participuje na přenosu sulfátu z fosfoadenosin fosfosulfátu na paracetamol. Sulfatace paracetamolu (acetaminofenu) je druhou nejdůležitější cestou metabolismu paracetamolu po glukuronidaci.

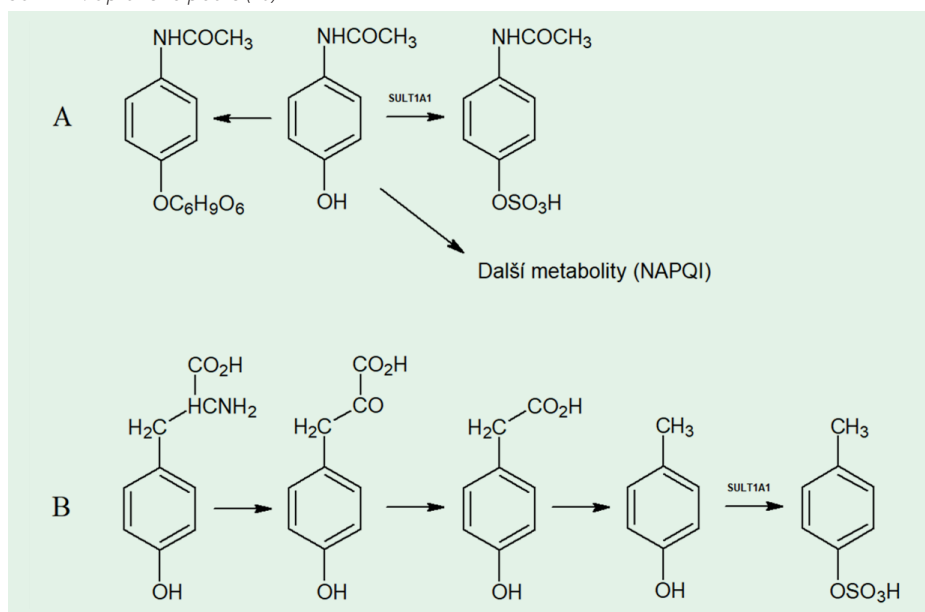
V této souvislosti je možné uvést zajímavé zjištění o souvislosti metabolismu léčiv s funkcí střevního mikrobiomu (10). Bylo ukázáno, že může docházet ke kompetici paracetamolu a metabolitu tyrosinu o SUL1A1 a v důsledku pak o snížení sulfatace paracetamolu. Tento děj byl prokázán u jedinců s aktivnější tvorbou p-kresolu (metabolitu tyrosinu) prostřednictvím mikrobiomu bohatého na bakterie rodu *Clostridium* (Obr. 2).

Formy enzymů SULT, stejně jako u forem CYP a UGT, mohou existovat v různých variantách (tedy allozymech), v závislosti na konkrétní variantě (alele) příslušného genu. Pro SUL1A1 platí, že nejaktivnější je allozym SUL1A1\*1 (11). Typickým substrátem SUL1A1 je kromě paracetamolu naproxen (přesněji desmethyl naproxen) či tamoxifen (přesněji jeho hydroxylovaný derivát). Forma SUL1A2 je aktivní při sulfataci např. derivátů polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH) či opět tamoxifenu, forma SUL1A3 sulfatuje např. metabolity tramadolu, nesteroidních protizánětlivých léčiv i paracetamolu. Forma SUL1B1 je mj. aktivní při metabolismu flavonoidů, lignanů a opět PAH. SUL1C2 participuje při metabolismu a detoxikaci zplodin hoření při kouření tabáku a cigaret i psychoaktivních látek. Vyskytuje se jako čtyři alloenzyme, liší se aktivitou. Do metabolismu tamoxifenu zasahuje rovněž SUL1E1 a SUL2A1 se svými allozyme. SUL2B1 preferuje jako substráty steroidy včetně cholesterolu. Příklady známých substrátů enzymů SULT lze nalézt v publikacích (9, 11).

## LITERATURA

1. Anzenbacher P, Chládek J. Farmakokinetika. In: Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M, editoři. Farmakologie. Praha: Grada. 2018; 35-96.
2. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(3):210-268.
3. Guengerich FP. Inhibition of cytochrome P450 enzymes by drugs – Molecular basis and practical applications. *Biomol Ther (Seoul).* 2022;30(1):1-18. doi: 10.4062/biomolther.2021.102.
4. Abraham S, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiovascular drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(20):1912-1924.
5. Meech R, Hu DG, McKinnon RA, et al. The UDP-glycosyltransferase (UGT) superfamily: New members, new func-

**Obr. 2.** A: Metabolismus paracetamolu – vlevo tvorba glukuronidu, vpravo vznik sulfátu; B: tvorba kresolu a sulfátu kresolu z aminokyseliny tyrosinu. Obě sulfatace probíhají za účasti stejné formy, SUL1A1. Upraveno podle (10)



K lékovým interakcím u enzymů SULT dochází podle stejného principu jako u CYP a UGT při kompetici léčiv o aktivní místo enzymu; podobně jako u enzymů a proteinů uvedených výše, může docházet i zde k lékovým interakcím v důsledku indukce některých forem enzymu látkami jako u SUL1A1 fenobarbital, derivát benzenu TCPOBOP (aktivací receptoru CAR), u SUL2A1 prostřednictvím rifampicinu, ale i vlivem látek z třezalky tečkované (hyperforin) anebo polychlorovanými bifenyly (cestou receptoru PXR), ale i fibráty (přes receptory PPARalfa) a deriváty vitamínu D (via VitD receptor, VDR).

V poslední době se zájem o enzymy metabolismu léčiv, a to platí v současnosti o enzymy UGT a SULT, rozšiřuje o hledání souvislostí aktivit těchto enzymů s progresí onkologických onemocnění. Ukazuje se, že aktivity enzymů determinují jak schopnost

látky metabolizovat (včetně eliminace léčiv), tak i ovlivňovat průběh onkogenních procesů a vstupovat do regulace hladin steroidů a bioaktivních lipidů (9, 12). Je zřejmé, že je stále poznání těchto dějů a role uvedených enzymů neúplné a nedostatečné a možnosti k rozšíření těchto znalostí, včetně aplikací umělé inteligence k vyhledávání souvislostí, jsou otevřené.

I když je zde jistý a oprávněný optimismus, je snad na místě připomenout slova prof. Chodounského, autora první české učebnice farmakologie z r. 1903, že „...vysvítá jasně z podaných všeobecných údajů, v jak intinním jest poměru chemická povaha látek s účinkem fyziologickým a vzpomeneme-li na mnohotvárné jejich fyzikální vlastnosti a uvážíme-li mezery našeho vědomí, neodvážíme se pronášeti jakoukoliv hypotézu o nějakých jednotných zákonech...“ (13).

6. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, et al. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Therap.* 2014;141:92-116.
7. Petreanaite V, Öhmann I, Jantzen FPT, et al. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABC1B polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients. *Epilepsy Res.* 2022;182:106897.
8. Landerer S, Kalthoff S, Strassburg CP. UDP-glucuronosyltransferases mediate coffee-associated reduction of liver fibrosis in bile duct ligated humanized transgenic UGT1A mice. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(6):766-781.
9. Kurogi K, Rasool M, Alherz FA, et al. Sult genetic polymor-

- phisms: physiological, pharmacological and clinical applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;20(21):767-784.
10. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci US.* 2009;106(34):14728-14733.
11. Isvoran A, Peng Y, Ceauranu S, et al. Pharmacogenetics of human sulfotransferases and impact of amino acid exchange on Phase II drug metabolism. *Drug Discovery Today.* 2022;27(11):1-13.
12. Allain EP, Rouleau M, Lévesque E, et al. Emerging roles for UDP-glucuronosyltransferases in drug resistance and cancer progression. *Br J Cancer.* 2020;122:1277-1287.
13. Chodounský K. Farmakologie. Praha: Bursík a Kohout. 1905;30.