

Toxicología

Tema 4. Biotransformación de xenobióticos

Bruzos Cidón, Cristina
Marichalar Mendia, Xabier
Departamento de Enfermería I
Facultad de Medicina y
Enfermería



Tema 4. Biotransformación de xenobióticos



Índice

- Principios generales de la biotransformación de xenobióticos
 - Reacciones Fase I
 - Reacciones Fase II
 - Alertas estructurales
- Significado biológico de la biotransformación
- Órganos implicados en la biotransformación
- Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Principios generales de la biotransformación de xenobióticos



1.- La biotransformación de los xenobióticos es el proceso de convertir sustancias lipofílicas (solubles en lípidos) que han sido absorbidas en sustancias hidrofílicas (solubles en agua), para que se puedan excretar fácilmente en orina y bilis. **Objetivo:** Eliminación del xenobiótico para evitar niveles tóxicos por acumulación.

Excepción: Las reacciones de acetilación y metilación son reacciones que pueden reducir la solubilidad en agua de ciertos xenobióticos.

Como norma general los xenobióticos con $\log P > 0$, requieren de biotransformación para facilitar su eliminación.



Xenobiótico en el organismo

- Eliminación sin transformación.
- Incremento de polaridad.
- Modificación de la actividad tóxica (detoxificación/bioactivación).



Principios generales de la biotransformación de xenobióticos



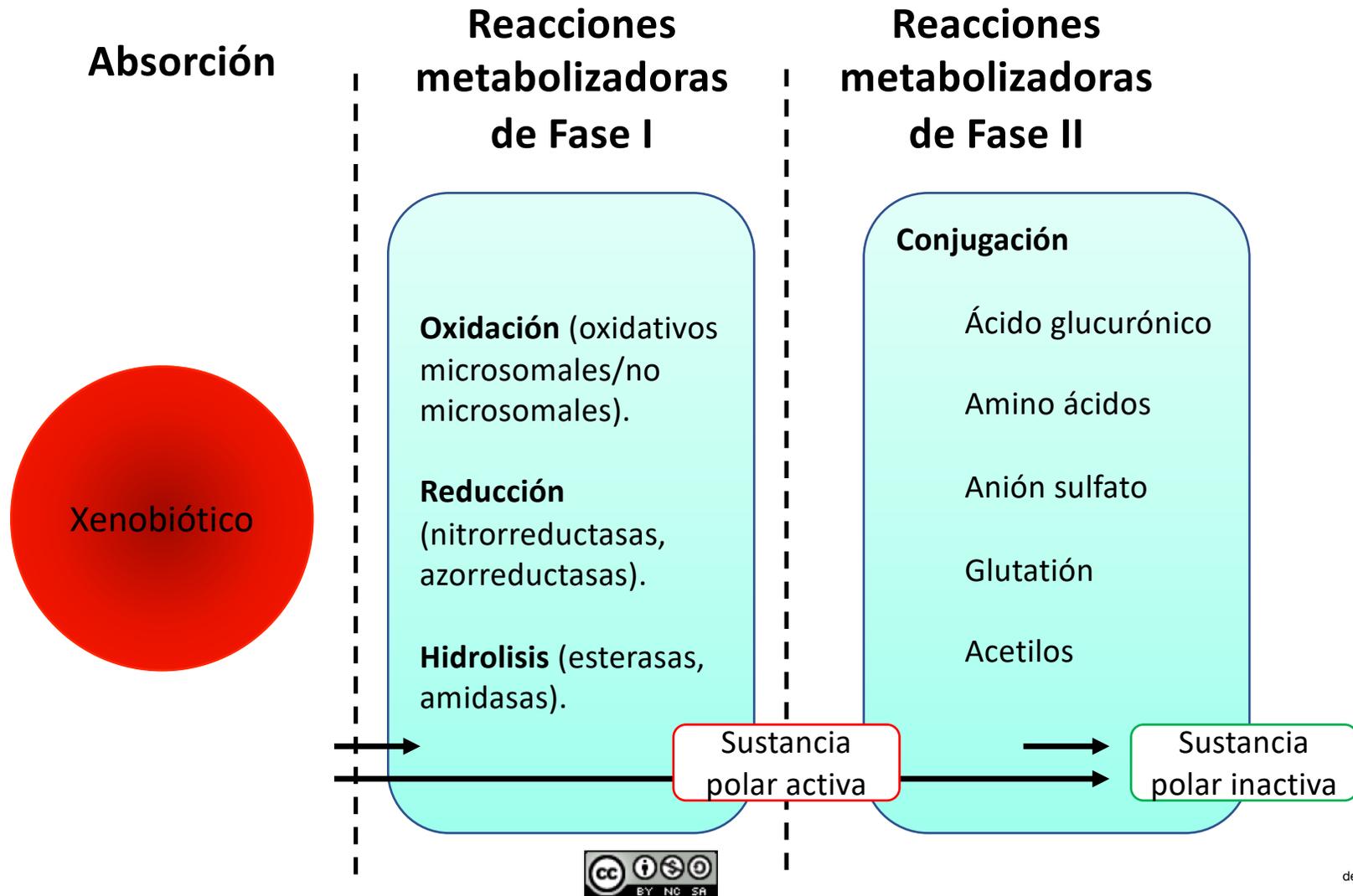
2.- La biotransformación de los xenobióticos es catalizada por diversas familias o sistemas enzimáticos y/o una única enzima que pueden actuar de forma flexible y poco específica. La biotransformación de los xenobióticos se cataliza por varios sistemas enzimáticos que se dividen en 4 categorías, según la reacción que catalizan.

1- Hidrolisis		Fase 1
2- Reducción		
3- Oxidación		
4- Conjugación		Fase 2

3.- En las reacciones de hidrolisis, reducción y oxidación se introduce un grupo funcional que puede convertirse en un conjugado soluble en agua. Para que se conjugue el grupo añadido debe ser nucleofílico (en el caso de glucuronidación, sulfonación, metilación, acetilación y conjugación con glicina o taurina) o electrofílico (glutathionilación).



Biotransformación



Principios generales de la biotransformación de xenobióticos



4.- Generalmente, cada tipo de enzima biotransformadora se localiza en una única organela.

Dependiendo del grupo químico que se vaya a metabolizar, participan unas u otras enzimas en la reacción.

5.- Los xenobióticos que se transforman y degradan son **biodegradables**. Hay compuestos que no se degradan y se convierten en compuestos **persistentes** (el xenobiótico se mantiene sin modificar su estructura y su actividad) que se acumulan en el organismo o el ambiente, lo que se denomina **bioacumulación**.

Se denomina **bioconcentración** cuando los niveles de xenobiótico en un organismo son mayores que en el medio ambiente.

Se denomina **biomagnificación** cuando la concentración de xenobiótico acumulada en un organismo incrementa dependiente de la secuencia trófica de la cadena alimentaria.



Significado biológico de la biotransformación



1.- La biotransformación puede alterar las propiedades de un xenobiótico. Puede hacer el xenobiótico menos tóxico (**detoxificación**) y en algunos casos lo puede hacer más tóxico (**activación**). Ej. oxidación de etanol a acetaldehído (activación); oxidación del acetaldehído a ácido acético (detoxificación).

La biotransformación puede resultar en:

- Pérdida de la actividad tóxica.
- Ausencia de cambio en la actividad.
- Incremento de la actividad tóxica.

Cuando la molécula inicial es activa un metabolismo disminuido puede provocar una respuesta tóxica exagerada.

Cuando es el metabolito de la molécula la forma toxicológicamente activa y se reduce su formación, como resultado puede no haber respuesta tóxica.



Significado biológico de la biotransformación



2.- La toxicidad y potencial carcinogenicidad producida por los metabolitos electrofílicos formados por reacciones enzimáticas a partir de CYP y otras enzimas biotransformadoras de xenobióticos se reduce y elimina generalmente por conjugación con GSH. Puede ser una reacción enzimática o no enzimática. Sin embargo, en algunos casos produce metabolitos DNA reactivos.

La depleción de GSH o la deficiencia genética de GST puede predisponer a ciertas intoxicaciones.

3.- La biotransformación de ciertos xenobióticos puede dar como resultado ROS, que pueden causar toxicidad celular (incluyendo daño al ADN) mediante estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Este mecanismo de activación está detrás de muchos fenómenos de toxicidad genética (mutagénesis y carcinogénesis), que implican la formación de enlaces covalentes con moléculas endógenas de naturaleza nucleofílica como proteínas o las bases puricas o pirimidínicas del ADN.

GSH, GST y peroxidasas de glutatión limitan la acción tóxica de ROS, porque limitan la toxicidad de los metabolitos reactivos formados directamente a partir de los xenobióticos.



Significado biológico de la biotransformación



4.- Generalmente, lo que determina la toxicidad de una sustancia es el **equilibrio entre la activación y detoxificación** por las enzimas biotransformadoras de xenobióticos y es normalmente la base de las diferencias en la toxicidad de órganos y especies.

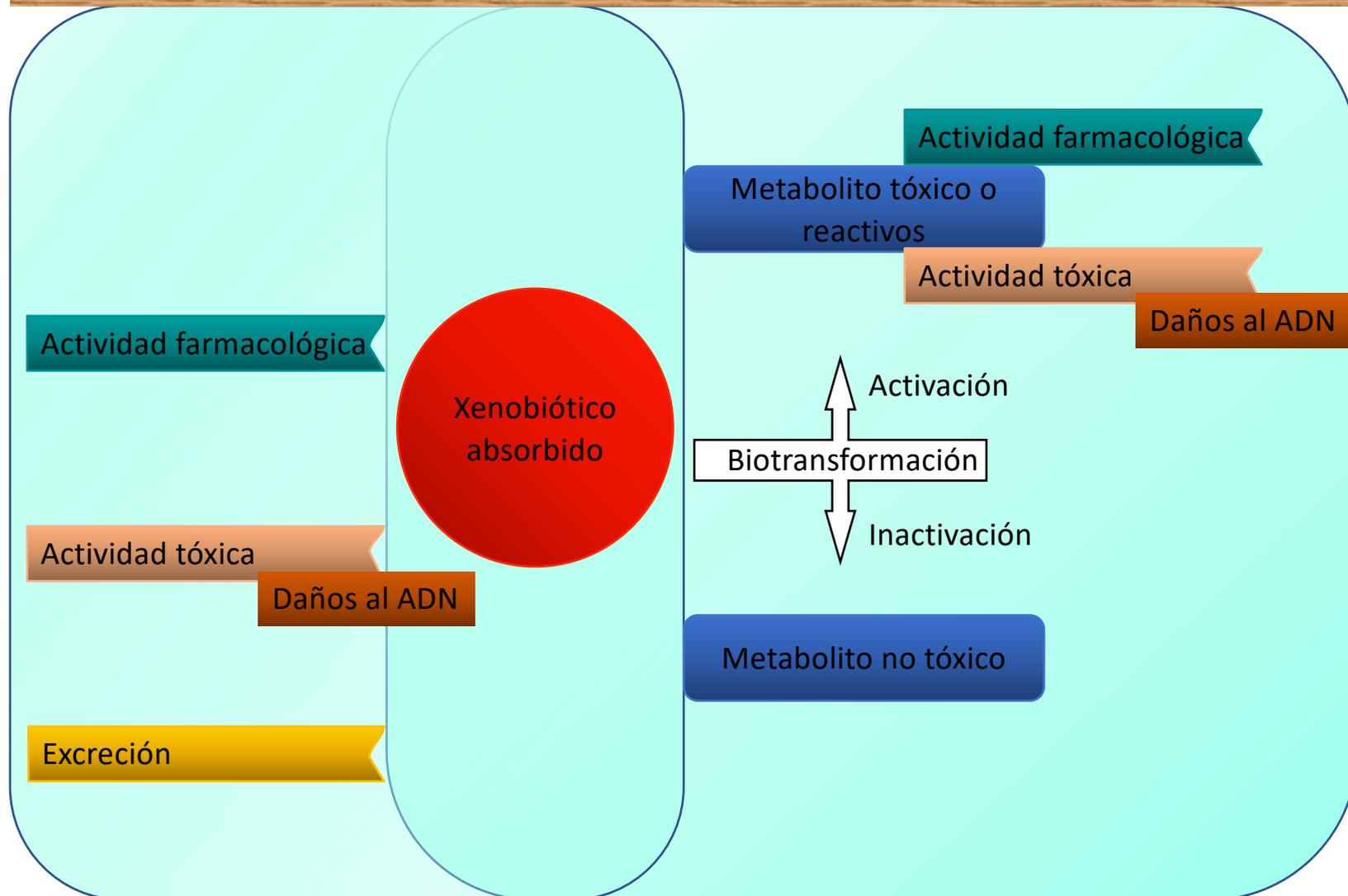
Ej. La aflatoxina se convierte por el CYP microsomal hepático a un epóxido reactivo, responsable de la hepatotoxicidad y el efecto carcinogénico, a nivel hepático, de esta micotoxina.

Esta transformación ocurre en el hígado, por lo que su toxicidad es selectiva de este órgano.

El balance entre activación y detoxificación es un factor determinante clave en la toxicidad de un agente tóxico, y en la susceptibilidad individual



Significado biológico de la biotransformación



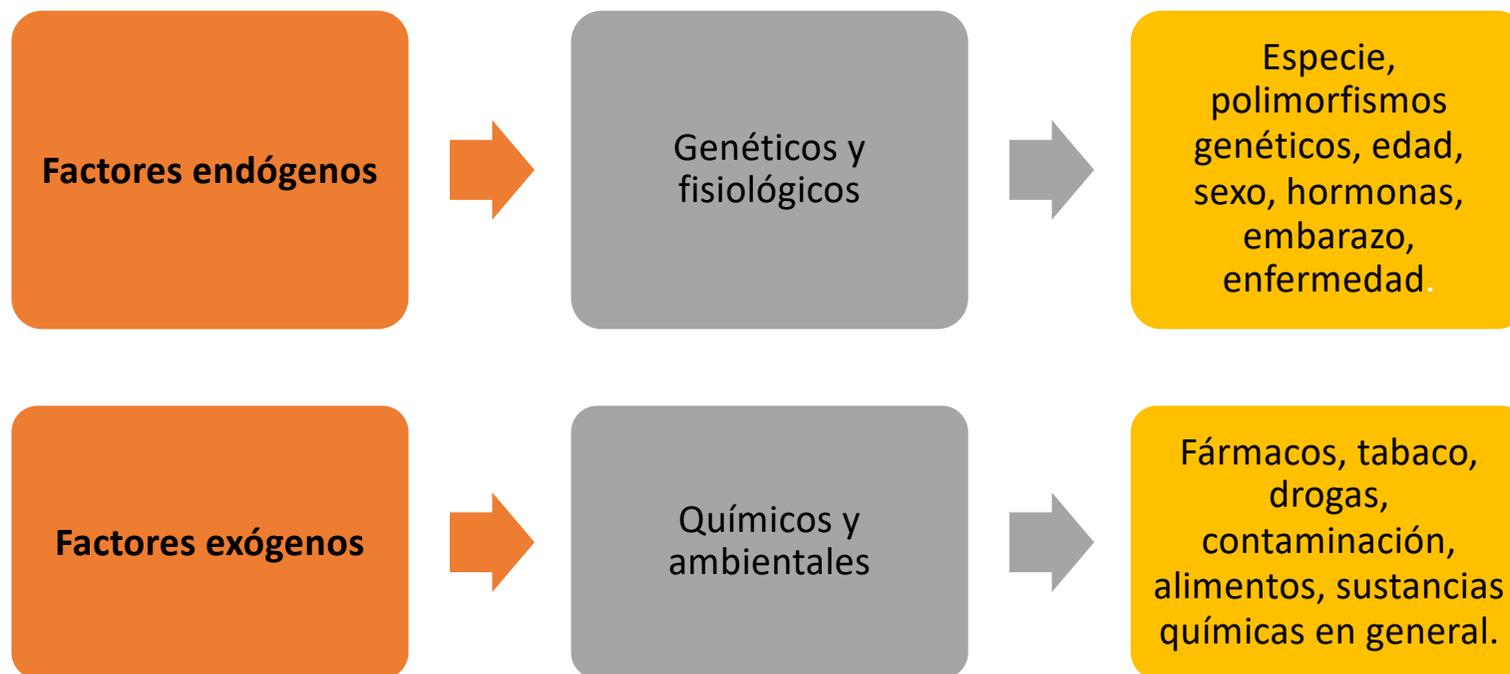
Órganos implicados en la biotransformación



- La exposición a xenobióticos es principalmente a través de la ingestión oral, por lo que el intestino delgado y el hígado están expuestos a una alta concentración de xenobióticos. Estos órganos, están desarrollados para limitar la exposición sistémica de los xenobióticos que acceden al organismo (poseen altos niveles de enzimas que convierten los xenobióticos a metabolitos tóxicos o reactivos). A este proceso se le denomina **eliminación de primer paso** (o eliminación presistémica).
- Los enterocitos expresan glicoproteína P y BCRP para limitar la absorción de xenobióticos. También cuentan con altos niveles de enzimas CYP y UGT, que biotransforman una gran variedad de xenobióticos.
- El hígado cuenta con una gran cantidad de transportadores que eliminan activamente xenobióticos de la sangre. También descargan activamente al canalículo biliar para su excreción biliar, o descargan a través de la membrana sinusoidal para que vuelvan a la sangre para su posterior excreción urinaria. El hígado cuenta con la mayor concentración de enzimas biotransformadoras de xenobióticos.
- algunas de las concentraciones más altas de enzimas se encuentran en el epitelio nasal, pulmones, ojos, piel.



Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Factores endógenos

- ✓ **Diferencias entre especies. Enzimas biotransformadoras.**
 - Diferencias **cualitativas**: Procesos cinéticos. Principalmente en fase II.
 - Diferencias **cuantitativas**: Niveles enzimáticos e inhibidores naturales. Principalmente Fase I.

Ej. Los gatos son considerados pobres glucurono conjugadores, por lo que son sensibles a la hepatotoxicidad por acetaminofeno.

Ej. los perros pobres acetiladores de xenobióticos. También secretan poco ácido, por lo que se dificulta la absorción gástrica de algunos fármacos de carácter ácido.



Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Factores endógenos

✓ **Diferencias entre individuos. Polimorfismos genéticos.**

La variación genética en las enzimas biotransformadoras de xenobióticos produce 4 fenotipos diferenciables: metabolizadores pobres, metabolizadores intermedios, metabolizadores rápidos y metabolizadores ultrarrápidos (depende de los alelos funcionales).

* Diferencia entre fármaco activo o metabolito activo

Los metabolizadores pobres necesitan un ajuste de dosis para evitar toxicidad o respuestas exageradas al fármaco

Ej. ADH y ALDH. Incidencia de alcoholismo.

Ej. CYP2A6. Incidencia de cáncer de pulmón provocado por fumar tabaco.

Ej. UGT responsable de conjugar bilirrubina. Hiperbilirrubinemia en Síndrome de Gilbert.



Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Factores endógenos

✓ Edad.

- **Ancianos.** Mayor respuesta con molécula inicial y menor respuesta con metabolito. Alta proporción de grasas. Reducción de la eliminación renal. Menor absorción gastrointestinal. Menor unión a proteínas plasmáticas.
- **Niños.** Vaciado del estomago prolongado. Capacidad renal reducida. Absorción percutánea aumentada. Mayor proporción de agua corporal. Menor unión a proteínas plasmáticas. Menor glucuronización y actividad microsomal hepática.

✓ Sexo.

- No parece haber grandes diferencias entre hombres y mujeres, aunque si las hay en roedores hembra y macho.
- En general las mujeres expresan menor actividad de CYP1A2 y mayor CYP3A4.
- Las mujeres presentan mayor incidencia de toxicidad idiosincrática por fármacos que los hombres.
- Hormonas sexuales- citocromo P450.



Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Factores exógenos

✓ **Patologías.**

- **Patologías que interfieren con el funcionamiento hepático.** Infecciones virales, carcinomas, hepatitis, cirrosis...
- **Deficiencia hormonal patológica.** Hormonas tiroideas, adrenales e insulínicas.

✓ **Dieta.**

- Deficiencias nutricionales (Ca, Zn, Mg, Cu, Fe). Disminución de reacciones de oxidación y reducción.
- Deficiencia vitamínica (C, E y complejo B). Disminución de Energía



Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Factores exógenos

- ✓ **Inducción enzimática.** Sistemas enzimáticos endógenos inducibles.

En respuesta a una alta concentración de xenobióticos, se puede inducir la actividad enzimática. Es una respuesta adaptativa y reversible ante una exposición a los xenobióticos. Por lo general, la eliminación del xenobiótico se realizará más rápidamente (autoinductor; induce su propio metabolismo). Sin embargo, también pueden inducir enzimas que **no** se encarguen de su propia eliminación.

El fenómeno de inducción puede explicar el mecanismo de acción tóxica del xenobiótico, por un cambio en el metabolismo de ciertos compuestos endógenos y desembocar en un efecto tóxico.

El fenómeno de inducción está mediado por **receptores citoplasmáticos y /o nucleares activados por ligandos endógenos, y que son activados por xenobióticos (por ello denominados también xenosensores).**



Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética biotransformadora



Factores exógenos

- ✓ **Inducción enzimática.** Sistemas enzimáticos endógenos inducibles.
- Los **xenosensores** actúan como factores de transcripción sobre los genes que codifican el sistema enzimático de biotransformación de xenobióticos. Son especialmente importantes aquellos que inducen distintos miembros de la familia citocromo P-450 y la familia de enzimas glucuroniltransferasa.

Los principales “xenosensores”

- **Receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR).** Induce la familia CYP1.
 - **Receptor constitutivo de androstanos (CAR).** Induce la familia CYP2B, 2C y 3A, y la UDP-glucuroniltransferasa.
 - **Receptor X pregnano.** Induce la familia CYP2B, 2C y 3^a.
- La inducción enzimática altera la expresión de numerosos genes con la activación de los diferentes xenosensores.
 - Suprimiendo la activación de estos xenosensores, se suprime la actividad CYP y la de otras enzimas metabolizadoras de xenobióticos.

