

El Citocromo P-450

Joel Jaimes-Santoyo,* Alberto De Montesinos-Sampedro,† Rosa Elda Barbosa-Cobos,‡
Sigfrid García Moreno-Mutio,§ Diana Rodríguez-Ballesteros,§ Tésera Ramos-Cervantes,^{||}
María Esther Ocharán-Hernández,[¶] Julia Toscano-Garibay,* Olga Beltrán-Ramírez*

RESUMEN

Los fármacos administrados para el tratamiento de diversos padecimientos sufren procesos metabólicos en el organismo que afectan directamente su capacidad terapéutica. Algunas de las enzimas encargadas de tales biotransformaciones pertenecen a la familia de los citocromos (CYP-450) y los genes que las producen se encuentran en el genoma, regulados bajo las mismas reglas que el resto de nuestro material genético. Los cambios en una sola de las bases dentro de su secuencia (SNPs) pueden tener efectos drásticos en la actividad resultante, dando lugar a deficiencias o efectos adversos observados en cada individuo. En esta revisión se presenta una breve descripción de las características de familia de enzimas metabólicas CYP-450 y las perspectivas para su aplicación en farmacogenética.

Palabras clave: CYP-450, farmacogenética, SNPs, biotransformación.

ABSTRACT

Drugs being used to treat a wide variety of diseases generally suffer metabolic modifications affecting its therapeutic capacity. Cytochromes (CYP-450) are part of the families of enzymes catalyzing this biotransformation and their coding genes are localized in the genome, being regulated under the same rules as the rest of our genetic material. The changes in as much as a single nucleotide (SNPs) are sufficient to cause dramatic effects in their resulting activity giving place to a range of differential deficiency or even, to the wide diversity of adverse effects in each person. In this review, we present a brief description of the cytochrome P450 family and some perspectives for its application in pharmacogenetics.

Key words: CYP-450, pharmogenetic, SNPs, biotransformation.

INTRODUCCIÓN

El Citocromo P450 (CYP-450) es una familia de homoproteínas presentes en una gran variedad de especies, desde bacterias hasta mamíferos. Son las enzimas responsables del metabolismo de una gran variedad de xenobióticos (fármacos, pesticidas, esteroides y alcaloides) y de la degradación de sustancias producidas por el propio organismo (esteroides, sales biliares, vitaminas liposolubles A y

D, alcaloides endógenos, etc.) de las que se han identificado más de 2,000 isoformas.

Fueron descritas a finales de los años cincuenta del siglo pasado durante el desarrollo de estudios de pigmentos que se encontraban en las células hepáticas y a las que se les llamaron citocromos (del griego *bitos*, células y *romo*, color).¹ En 1964 Omura y Soto identificaron un pigmento que se encontraba presente en los microsomas hepáticos de diferentes mamíferos, que al ser reducidos por nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) eran capaces de unirse al CO, mostrando un pico de absorbancia en el espectro de UV de 450 nm. Por eso se les llamó Citocromo P450 (P por pigmento y 450 por la absorbancia en UV a 450 nm).²

Se ha descrito que tienen una localización en las membranas del retículo endoplásmico liso de las células del

* División de Investigación, Hospital Juárez de México.

† Servicio de Neurocirugía, Hospital Juárez de México.

‡ Servicio de Reumatología, Hospital Juárez de México.

§ Alumno de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

|| División de Investigación, Hospital General CMN La Raza.

¶ Unidad de Posgrado, Escuela Superior de Medicina, IPN.

tejido hepático, pero también se han encontrado en testículos y glándulas adrenales.³ Se ha definido que existen aproximadamente 7,700 isoformas de CYP-450 distribuidas en 866 familias, de las cuales 2,740 se encuentran en animales y 2,675 en plantas⁴ (Figura 1).

NOMENCLATURA DE P450

Inicialmente cada isoenzima fue nombrada de acuerdo con su función, pero a finales de la década de 1980 se estableció un sistema de nomenclatura con base en los caracteres filogenéticos y en la identidad de la secuencia de aminoácidos en las diferentes enzimas del citocromo.^{5,6}

Los miembros de CYP-450 se han agrupado con base en la similitud de secuencia de aminoácidos en familias; por ejemplo, CYP2E1 es llamado así porque pertenece a la familia 2, subfamilia E y se trata del gen 17⁷ (Figura 2).

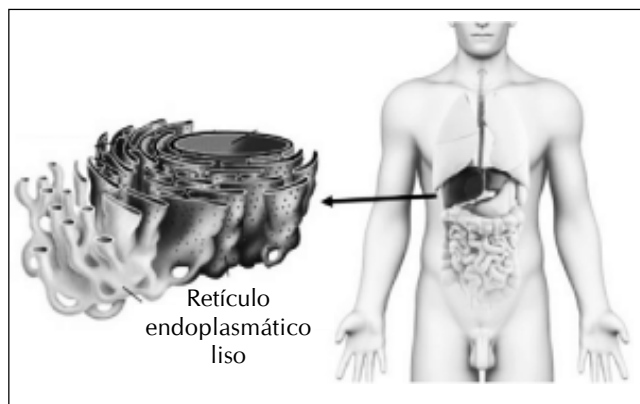


Figura 1. CYP-450 Se encuentra localizado principalmente en la membrana del retículo endoplásmico liso de células del hígado.

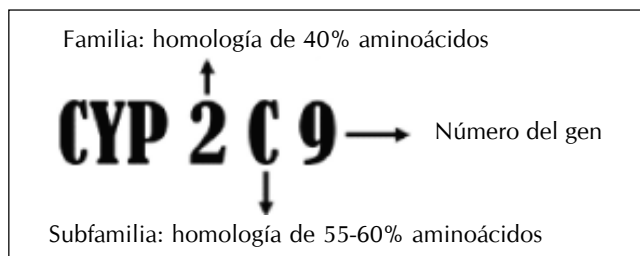


Figura 2. Nomenclatura de CYP-450.

Todas las isoenzimas de CYP en la misma familia tienen por lo menos una semejanza estructural de 40%, mientras que los miembros de una subfamilia tienen semejanza estructural de por lo menos 60%.⁸

CLASIFICACIÓN

Los CYP-450 se pueden clasificar de acuerdo con la forma de captar los electrones del NADPH en cuatro diferentes clases.

- **Clase I.** La encontramos en la membrana de las mitocondrias tanto de eucariontes como de bacterias, las cuales captan los electrones de Ferredoxina. También catalizan diferentes pasos en la biosíntesis de hormonas esteroideas y la vitamina D3 en mamíferos.
- **Clase II.** Son de las CYP más común en los eucariontes, se encuentran en la cara externa del retículo endoplásmico. Recibe los electrones directamente del NADPH dependiente de CYP-450 reductasa, que es una diflavoproteína.
- **Clase III.** No requieren un donador de electrones, por lo cual son autosuficientes. Catalizan las reacciones de deshidratación de alquil-hidroperóxidos y alquil-peróxidos inicialmente generados por dioxigenasas.
- **Clase IV.** Reciben los electrones directamente de NADPH.⁹⁻¹¹

Las enzimas de la clase I y II de todos los organismos participan en la detoxificación o en la activación de xenobióticos. Contribuyen en los procesos de carcinogénesis, son determinantes en el metabolismo, tolerancia selectividad y compatibilidad de drogas y pesticidas. Las clases III y IV se consideran como los restos más ancestrales de las formas de CYP-450 involucradas en la detoxificación de especies de oxígeno no activo.

En los seres humanos el CYP-450 está bien estudiado por su papel central en la fase metabólica de los xenobióticos, su importancia farmacológica en la interacción de los medicamentos en la respuesta interindividual.¹² Todas las formas de los CYP-450 reaccionan con dos átomos de oxígeno, son capaces de catalizar reducciones, hidrataciones o hidrólisis. El CYP-450 requiere oxígeno molecular y NADPH para oxidar a sus sustratos, en el que un átomo participa en la formación de agua y el segundo es incorporado a la molécula de sustrato formando en su mayoría productos hidroxilados (Figura 3).



Figura 3. CYP-450.

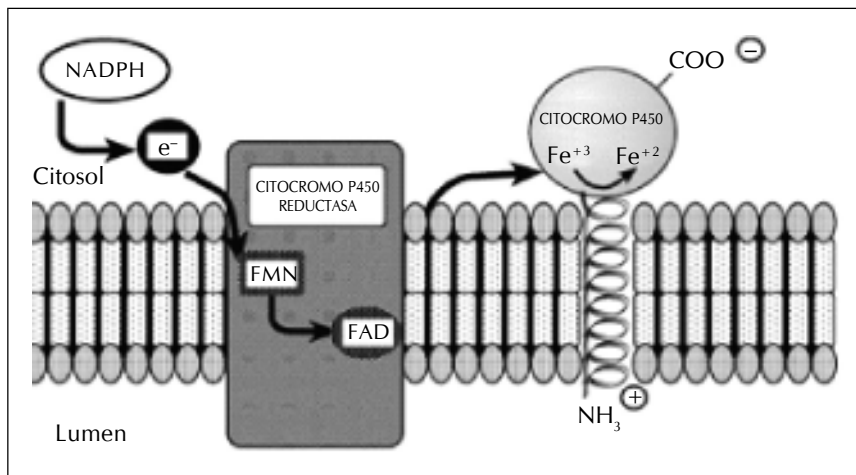


Figura 4. Flujo de electrones desde el NADPH al citocromo P450 reductasa.

El CYP-450 tiene un requerimiento absoluto de NADPH y oxígeno molecular para la catálisis de la mono-oxigenación, por lo cual requiere de electrones, protones y de la actividad de oxígeno¹³ (Figura 4).

Los electrones necesarios para activar al oxígeno pasan de la enzima-NADPH al CYP-450 a través de la acción de una reductasa específica, que en conjunto con el CYP450, está inserta en la membrana.¹⁴

Se cree que el CYP450 se encuentra en todos los organismos, incluyendo *Archaea*, una de las superfamilias del citocromo se cree que existe desde hace más de 3 millones de años.

En el humano hay 57 genes y más de 59 pseudogenes en 18 familias y 43 subfamilias.¹⁵ Entre las familias más importantes del CYP-450 para el humano se encuentran: CYP1, CYP8, CYP3, CYP4, CYP5, CYP6, CYP7, CYP8, CYP11, CYP17, CYP19, CYP20, CYP21, CYP24, CYP26, CYP27, CYP39, CYP46 y CYP51. En la que se metaboliza una gran cantidad de fármacos (Cuadro 1).

La interacción entre medicamentos y CYP-450 trae como resultado una gran cantidad de reacciones benéficas o no, ya que tienen gran efecto sobre el sistema del citocromo humano. El cuadro 2 enlista los medicamentos bajo la denominación de isoformas específicas.

Muchas interacciones farmacológicas son el resultado de una alteración del metabolismo del CYP-450.¹⁶ Los antihistamínicos, como la Terfenadina y Astemizol y el agente de la motilidad gastrointestinal Cisaprida fueron retirados del mercado de Estados Unidos debido a que causaban inhibición metabólica mientras que otros fármacos ocasionaron severas arritmias, poniendo en peligro la vida de los usuarios. El bloqueador de canales Mibefradilo también fue retirado del mercado de Estados Unidos en 1998 porque era un potente inhibidor de estas enzimas, lo que dio lugar a niveles tóxicos de otros fármacos cardiovasculares.¹⁷

Los fármacos que interactúan con CYP-450 de varias maneras pueden tener diferentes reacciones entre una persona y otra. Los medicamentos pueden ser metabolizados por sólo una enzima de CYP-450 (por ejemplo, Metoprolol por CYP2D6) o por múltiples enzimas (por ejemplo, Warfarina por el CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4). Los fármacos pueden entonces ser clasificados como inhibidores o inductores de interacciones metabólicas.¹⁸

Los inhibidores bloquean la actividad metabólica de una o más enzimas CYP-450. El grado en que un inhibidor de CYP450 afecta el metabolismo de un fármaco depende de la dosis y su capacidad para unirse a la enzima. Por ejemplo, la sertralina se considera un inhibidor moderado de la CYP2D6 a una dosis de 50 mg, pero si se aumenta la dosis a 200 mg se convierte en un inhibidor potente.¹⁹ Mientras tanto, un inductor es un fármaco que incrementa la actividad de las enzimas microsomales hepáticas y con ello la excreción de otros fármacos, disminuyendo su concentración y su eficacia terapéutica. La carbamazepina induce su propio metabolismo y el de otros fármacos, induciendo a CYP2C9 y CYP3A.²⁰

EFFECTOS ADVERSOS

Los medicamentos pueden causar efectos adversos de forma dependiente de la dosis, si una persona es un metabolizador lento o toma otro fármaco que puede inhibir la enzima CYP-450 entonces existe una elevación de los niveles séricos de aquéllos. Los efectos adversos ocurren con mayor probabilidad si un medicamento tiene un área de seguridad estrecha o depende de una sola enzima para su metabolismo.²¹

La vulnerabilidad a la respuesta a los fármacos en muchos casos está ligada a la presencia de polimorfismos en

**Cuadro 1.** Se muestran los genes y las proteínas CYP que están codificadas en ellos.

Principales familias y subfamilias del CYP-450 en el humano			
Familia	Función	Miembros	Nombres
CYP1	Metabolismo de drogas y esteroides (especialmente estrógenos)	3 subfamilias, 3 genes, 1 pseudogén	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	Metabolismo de drogas y esteroides	13 subfamilias, 16 genes, 16 pseudogenes	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	Metabolismo de drogas y esteroides (incluyendo testosterona)	1 subfamilia, 4 genes, 2 pseudogenes	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	Metabolismo del ácido araquidónico	6 subfamilias, 11 genes, 10 pseudogenes	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	Tromboxano A ₂ sintetasa	1 subfamilia, 1 gen	CYP5A1
CYP7	Biosíntesis de las sales biliares (7- α hidroxilasa del núcleo esteroideo)	2 subfamilias, 2 genes	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	Variada	2 subfamilias, 2 genes	CYP8A1 (prostaciclín sintetasa), CYP8B1 (biosíntesis de sales biliares)
CYP11	Biosíntesis de esteroides	2 subfamilias, 3 genes	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	Biosíntesis de esteroides 17- α hidroxilasa	1 subfamilia, 1 gen	CYP17A1
CYP19	Biosíntesis de esteroides	1 subfamilia, 1 gen	CYP19A1
CYP20	Desconocida	1 subfamilia, 1 gen	CYP20A1
CYP21	Biosíntesis de esteroides	2 subfamilias, 2 genes, 1 pseudogen	CYP21A2
CYP24	Degradación de la vitamina D	1 subfamilia, 1 gen	CYP24A1
CYP26	Hidroxilasa del ácido retinoico	3 subfamilias, 3 genes	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	Variada	3 subfamilias, 3 genes	CYP27A1 (biosíntesis de sales biliares), CYP27B1 (vitamina D3 1- α hydroxylase), CYP27C1 (función desconocida)
CYP39	7- α hidroxilación del 24-hidroxicolesterol	1 subfamilia, 1 gen	CYP39A1
CYP46	Colesterol 24-hidroxilasa	1 subfamilia, 1 gen	CYP46A1
CYP51	Biosíntesis del colesterol	1 subfamilia, 1 gen, 3 pseudogenes	CYP51A1 (lanosterol 14- α demetilasa)

Para información más detallada acceder a la página del Comité de Nomenclatura del Citocromo P450.

Cuadro 2. Interacción de diferentes fármacos y familias del CYP450.

Relación entre CYP-450 y fármacos						
1AC	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4, 5,7
Amitriptilina Cafeína Clomipramina Clozapina Ciclobenzaprina Estradiol Fluvoxamina Haloperidol Imipramina Mexiletina Naproxeno Ondansetron Propranolol Riluzol Ropivacaína Tacrina Teofilina Verapamilo Warfarina Ziluetón Zolmitriptán	Bupropion Ciclofosfamida Ifosfamida	Inhibidores de la bomba de protones: Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Antiepilépticos: Diazepam S-mefenitoína Fenobarbital Amitriptilina Citalopram Clomipramina Ciclofosfamida Hexobarbital Imipramina Mefobarbital Moclobemida Nefinavir Nilutamida Primidona Progesterona Propranolol Warfarina Warfarina	AINE: Diclofenaco Ibuprofeno Meloxicam Naproxeno Piroxicam Suprofen Hipoglucemiantes: Tolbutamida Glipizida Glibenclamida Bloqueadores de angiotensina II: Losartán Irbesartán Amitriptilina Celecoxib Fluoxetina Fluvastatina Gliburida Fenitoína Rosiglitazona Tamoxifeno Torsemide	Bloqueadores beta: Carvedilol Metoprolol Propafenona Timolol Antidepresivos: Amitriptilina Clomipramina Desipramina Imipramina Paroxetina Antipsicóticos: Haloperidol Perfenazina Risperidona Tioridazina Alprenolol Anfetamina Bufuralol Clorfeniramina Debrisoquina Dexfenfluramina Dextrometorfano Encainida Flecainida Fluoxetina Fluvoxamina Lidocaína Metoclopramida Mexiletina Nortriptilina Minaprina Ondansetron Perhexilina Fenacetina Fenformina Quanaxan Esparteína Tamoxifeno Tramadol Venlafaxina	Anestésicos: Enflurano Halotano Isoflurano Metoxifluran Sevoflurano Acetaminofeno Anilina Benceno Clorzoaxona Etanol Formamida Teofilina	Antibióticos: Claritromicina Eritromicina Azitromicina Antiarrítmicos: Quinidina Benzodiazepinas: Alprazolam Diazepam Triazolam Inmunomoduladores: Ciclosporina Tacrolimus Antivirales vs. VIH: Indinavir Nefinavir Ritonavir Saquinavir Proquinético: Cisaprida Antihistamínicos: Astemizol Clorfeniramina Terfenidina Bloqueadores de canales de calcio: Amlodipino Felodipino Nifedipina Inhibidores HMG-CoA reductasa: Atorvastatina Cerivastatina Ovastatina Simvastatina Esteroides: Estradiol Hidrocortisona Progesterona Testosterona Varios: Alfentanilo Bupirona Cafeína Cocaína Haloperidol Lidocaína Propranolol Sildenafil Tamoxifeno





genes que codifican a las enzimas responsables de la depuración de los mismos.²²

Cuando las enzimas del Citocromo presentan alteraciones en su estructura génica es posible la alteración de su actividad. Cuando estas variaciones se presentan en los genes pueden alterar su funcionalidad, ocasionando la disminución de hasta 90% de la función de la enzima.^{23 24} Un polimorfismo puede consistir en la sustitución de una simple base nitrogenada (por ejemplo, la sustitución de una A (Adenina) por una C (Citosina) o puede ser más complicado (por ejemplo, la repetición de una secuencia determinada de ADN, donde un porcentaje de individuos tenga un determinado número de copias de una determinada secuencia).²⁵

Cuando las variantes son clasificadas como un metabolizador lento requieren dosis más bajas de los fármacos; sin embargo, cuando son clasificadas como metabolizador rápido requieren dosis más altas, por lo cual les confiere una profunda alteración en el aclaramiento del fármaco. Las diferentes variantes alélicas de las enzimas pueden causar el incremento en la vida media y una reducción en la depuración de los fármacos pudiendo ocasionar severos daños.^{26 27}

CONCLUSIÓN

Los miembros individuales de la superfamilia de enzimas CYP se encargan de biotransformar un gran número de sustratos, la mayoría de sus isoformas han sido extensamente estudiadas por su rol en el metabolismo hepático de diversas drogas. Sin embargo, a pesar de que se ha determinado que la expresión y actividad de los CYP está alterada en una serie de patologías en humanos, lo que afecta directamente la biotransformación de drogas y en consecuencia el tratamiento farmacológico en estos individuos, los estudios sobre el Citocromo aún son escasos. Esta dificultad se debe a que la expresión y actividad del CYP está modulada por una serie de factores como sexo, dieta, edad, estado hormonal y tratamiento con drogas. Además, aún se está generando conocimiento sobre los sustratos específicos para cada especie de CYP que pueden ser usados en estudios *in vivo*.

En el caso particular de CYP-450, la búsqueda de eventos adversos asociados a su expresión ha alcanzado fines de investigación o de ensayos clínicos con medicamentos selectos. Recientemente la FDA aprobó la primera prueba de genotipo diseñado para orientar a los médicos en la selección de medicamentos metabolizados por las enzimas del Citocromo P-450. La prueba por microarreglos de ADN puede detectar polimorfismos, aunque hay evidencia de una relación entre los efectos adversos y los polimorfis-

mos codificantes en la reducción de la actividad del CYP-450, se necesitan ensayos clínicos prospectivos para determinar si el uso de la genotipificación en la práctica clínica es rentable, o bien, si mejora la calidad de los resultados clínicos mediante la prevención de los efectos adversos de los medicamentos y la identificación de pacientes con respuesta deficiente.

REFERENCIAS

1. Estabrook RW. A Passion for P450s (remembrances of the early history of research on cytochrome P450). *Drug-metab-dispos* 2003; 31 (12): 1461-73.
2. Omura T, Soto R. The Carbon Monoxide-binding pigment of liver microsomes. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 1964; 239: 2370-8.
3. Wrighton S, Stevens J. The human hepatic cytochromes P-450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22: 1-21.
4. Donato MT. ¿Qué es el Citocromo P-450, y cómo funciona? *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 2004; 11: 32-43.
5. Omura T. Forty years of Cytochrome P-450. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266: 690-8.
6. Werk RD. Cytochromes P-450: a success story. *Gen Biol* 2001; 1: 1-8.
7. Nelson DR. Cytochromes P-450 nomenclature, 2004. *Methods Mol Biol* 2006; 320: 1-10.
8. Nelson D.R. Cytochromes P-450 Homepage. *Human Genomics* 2009; 4: 59-65.
9. Nelson DR. Comparison of P-450s from human and fugu: 420 million years of vertebrate P-450 evolution. *Arch Biochem Biophys* 2003; 409: 18-24.
10. Ortiz de Montellano PR. Oxidizing species in the mechanism of cytochrome P-450. *Nat Prod Rep* 2002; 19: 477-93.
11. Mansuy D. The great diversity of reactions catalyzed by cytochrome P450. *Comp Biochem Physiol Part C* 2000; 121: 5-14.
12. Martínez C, Blanco G, García E. Farmacogenómica clínica de CYP2C8 y CYP2C9: Conceptos generales y aplicaciones al uso de AINE. *Farm Hosp* 2006; 30(4): 240-8.
13. Williams PA, Cosme J, Sridhar Y, Johnson EF, McRee DE. Mammalian microsomal cytochrome P-450 monooxygenase: structural adaptations for membrane binding and functional diversity. *Mol Cell* 2000; 5: 121-343.
14. Omura T. Forty years of cytochrome P450. *Bio-chem Biophys Res Commun* 1999; 266: 690-8.
15. Disponible en: <http://drnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html>
16. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41-57.



17. Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 247-52.
18. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug interactions by medical specialty. In: *Concise Guide to Drug Interaction Principles for Medical Practice: Cytochrome P450s, UGTs, P-Glycoproteins*. 2nd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Pub 2003, p. 167-396.
19. Indiana University School of Medicine. P450 drug interactions table. 2007. Accessed at: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.
20. Disponible en: http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1313998852305_revAulFarm_migr_AULA_delafarmacia_N2_-_Medicamentos_y_Servicios_Profesionales_1.pdf
21. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-71.
22. Evans W, Relling M. Pharmacogenomics: translating functional genomic into rational therapeutic. *Science* 1999; 228: 487-91.
23. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans, and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 22-43.
24. Grant R, Wexler D. Loss-of-function CYP2C9 variants: finding the correct clinical role for Type 2 diabetes pharmacogenetic testing. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 339-43.
25. Banda S, Torres E, Chávez H. Farmacogenética y Farmacogenómica. Hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM* 2010; 53(2): 55-9.
26. Holstein A, Plaschke A, Ptak M. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Pharmac* 2005; 60: 103-6.
27. Martínez C, Blanco G, García E. Farmacogenómica clínica de CYP2C8 y CYP2C9: Conceptos generales y aplicaciones al uso de AINE. *Farm Hosp* 2006; 30(4): 240-8.

Solicitud de sobretiros:

Biol. Joel Jaimes Santoyo
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México D.F.
Correo electrónico: joel_jasant@gmail.com