

1. Einleitung

1.1. Der Fremdstoffmetabolismus

1.1.1. Die Notwendigkeit, Fremdstoffe zu eliminieren

Der menschliche Organismus nimmt mit der Nahrung eine unüberschaubare Anzahl von Substanzen auf, von denen ein großer Teil im Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Neben physiologisch wichtigen Nahrungsbestandteilen sind auch – je nach Nahrungsquelle stark variierend – viele Substanzen enthalten, die der Organismus zum Überleben nicht benötigt oder die ihm sogar Schaden zufügen können. Diese Substanzen werden als „Fremdstoffe“ oder „Xenobiotika“ bezeichnet. Wenn sie unter gewissen chemischen Voraussetzungen (Molekulargewicht, Lipophilie, Säure-/Base-Charakter) über die Magen- oder Darmschleimhaut resorbiert werden, besteht die Gefahr, dass sie sich im Organismus anreichern. Daher werden effiziente Mechanismen benötigt, die den Körper in die Lage versetzen, ein breites Spektrum an u. U. auch bisher unbekanntem Substanzen so umzuwandeln, dass sie wieder eliminiert werden können. Da eine hohe Lipophilie resorbierter Substanzen grundsätzlich einer effizienten Exkretion über Niere oder Galle entgegensteht, findet man im menschlichen Organismus (aber ebenso auch weit verbreitet im Tierreich) ein mehrstufiges Prinzip, das zum Ziel hat, durch metabolische Umwandlung der Fremdstoffe diese hydrophiler und damit leichter eliminierbar zu machen (OESCH, 1994). Dies gilt ganz allgemein für alle Substanzen, die vom Körper resorbiert werden, also auch z. B. bei der Aufnahme über Lunge oder Haut.

In sogenannten *Phase-I*-Reaktionen wird durch Einführen oder Freilegen von funktionellen Gruppen die Polarität und damit in der Regel auch die Hydrophilie von Fremdstoffen erhöht. Die wichtigsten Funktionalisierungsreaktionen sind oxidative Umwandlungen (Hydroxylierung, Epoxidierung, Desalkylierung), die vor allem durch das *Cytochrom-P450-Enzymsystem* (siehe 1.1.2.) katalysiert werden (NEBERT, 1994). Weiterhin werden zu den *Phase-I*-Reaktionen reduktive Umwandlungen (besonders bei Ketonen, Aldehyden, Nitro- und Azoverbindungen) und hydrolytische Spaltungen (bei Estern, Amiden, Epoxiden) gezählt. In manchen Fällen führt diese erste metabolische Umwandlung allerdings auch zu Derivaten, die im biologischen System eine deutlich höhere Reaktivität als die Ausgangssubstanz aufweisen (z. B. bei Epoxidbildung). Dies

kann im Einzelfall auch eine deutlich gesteigerte Toxizität bzw. auch das Entstehen von karzino- genen Verbindungen bedeuten. Ebenso werden *Phase-I*-Enzyme gezielt für die metabolische Aktivierung von Arzneistoffen in das Wirkprinzip mit eingeplant (siehe Abbildung 1).

Die sogenannte *Phase II* ist charakterisiert durch Konjugationsreaktionen. Dabei werden funk- tionelle Gruppen der Fremdstoffe (aber auch einiger endogener Abbauprodukte, wie z. B. des Bilirubin) mit hydrophilen, körpereigenen Molekülen verknüpft. In der Regel wird erst durch diese Reaktion eine ausreichende renale oder biliäre Eliminierung des Fremdstoffs erreicht (NEBERT, 1994). Die wichtigsten Konjugationsreaktion sind: Glucuronidierung, Sulfatierung, Acetylierung sowie die Konjugation mit Glutathion und Aminosäuren.

Als *Phase III* kann der zielgerichtete Transport insbesondere von Konjugaten aus der metabolisie- renden Zelle heraus in das Blut bzw. in die Gallenflüssigkeit betrachtet werden. Für einen Teil der gebildeten Konjugate sind bereits Transportmechanismen bekannt, die die Konjugate aktiv über die Zellmembran hinweg ausschleusen können (JEDLITSCHKY et al., 1996).

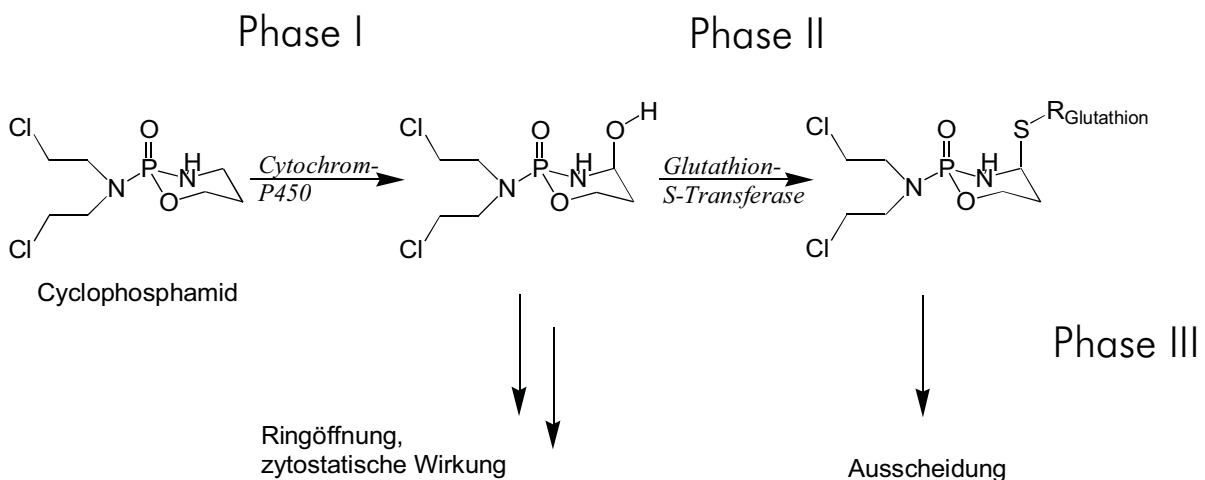


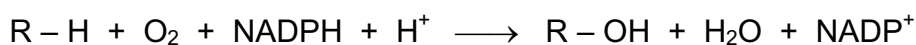
Abb. 1: Fremdstoffmetabolismus in den Phasen I, II und III am Beispiel des Zytostatikums Cyclophosphamid

Das wichtigste Organ für den Fremdstoffmetabolismus ist die Leber. Sie enthält die höchsten Konzentrationen an *Phase-I*- und *Phase-II*-Enzymen und leistet damit den Hauptanteil an der Biotransformation von Fremdstoffen. Durch ihre besondere Lage im Blutkreislauf – nahezu das gesamte venöse Blut des Magen-Darm-Traktes wird über das hepatische Pfortadersystem zu-

nächst zur Leber geleitet – werden viele Fremdstoffe schon unmittelbar nach der Resorption in der Leber metabolisiert (sog. *First-Pass*-Effekt) und gelangen ggf. erst danach in den allgemeinen Blutkreislauf. Sublingual, in *Colon descendens* oder rektal resorbierte Substanzen gelangen dagegen direkt in den allgemeinen Blutkreislauf und unterliegen keinem *First-Pass*-Effekt.

1.1.2. Das Cytochrom-P450-Enzymsystem

Die wichtigsten Enzyme des *Phase-I*-Metabolismus sind die sogenannten *Cytochrom-P450-haltigen Monooxygenasen*. Diese Häm-Proteine kommen in nahezu allen Organen vor, die höchste Aktivität findet man aber in der Leber. Dort lässt sich zudem eine sogenannte *Zonierung* der *Cytochrom-P450*-Aktivität beobachten: die Aktivität steigt vom periportal zum perivenösen Bereich des Leberacinus an (JUNGERMANN und KIETZMANN, 1996). Intrazellulär sind diese Enzyme überwiegend an der Membran des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert und benötigen neben der Kooperation mit der *NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase* der Cofaktoren reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADPH) und molekularen Sauerstoff (O₂) (OMURA und SATO, 1962). Für eine Hydroxylierungsreaktion ergibt sich dabei folgende Brutto-Reaktionsgleichung:



Ein besonderes, charakteristisches Merkmal der *Cytochrom-P450-haltigen Monooxygenasen* ist ihr (für ein Enzym) ungewöhnlich breites Substratspektrum. Dies wird dadurch ergänzt, dass sich die Substratspektren der einzelnen Isoenzyme zum Teil überlappen. Diese *Cytochrom-P450*-Isoenzyme werden anhand der Ähnlichkeit ihrer Aminosäuresequenz in verschiedene Familien und Subfamilien gegliedert (NELSON et al., 1996). Zur Zeit (September 2001) sind über 1200 Sequenzen von *Cytochrom-P450*-Genen bekannt. Sie gliedern sich in 237 Familien, von denen 68 in Tieren vorkommen. Beim Menschen kommen davon 17 Familien vor, die sich aus insgesamt 43 Subfamilien mit 57 Genen zusammensetzen (siehe auch NELSON, 2001). Für den Fremdstoffmetabolismus von Bedeutung sind allerdings im Wesentlichen nur die drei Familien CYP1, CYP2 und CYP3 (CYP als Abkürzung für Cytochrom-P450) mit insgesamt 23 Genen. Die Genprodukte der anderen Familien sind vor allem am Steroid-, Fettsäure- und Arachidonsäurestoffwechsel sowie an der Biosynthese von Retinsäure beteiligt.

Orthologe *CYP*-Isoformen (sich entsprechende, verwandte Gene in verschiedenen Spezies) werden bei diesem Nomenklatorsystem zum Teil einzeln aufgeführt (z. B. *CYP2B1/2*: Ratte, *CYP2B6*: Mensch, *CYP2B10*: Maus), zum Teil aber auch zusammengefasst (z. B. *CYP1A1* und *CYP1A2*).

1.1.3. Induktion und Hemmung als Mechanismen der Anpassung

Das Cytochrom-P450-Enzymsystem ist mit seinem breiten Substratspektrum bereits in der Lage, effizient und flexibel auf Fremdstoffe zu reagieren. Darüber hinaus existieren Mechanismen, die einerseits eine weitere Anpassung an exogene Einflüsse ermöglichen, andererseits aber auch eine endogene Regulation der *Cytochrom-P450*-Enzymaktivität zulassen. Der selektiven Induktion einzelner *CYP*-Isoenzyme oder -Subfamilien durch Fremdstoffe kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. So sind viele Fremdstoffe in der Lage, gezielt ihren eigenen Metabolismus zu beschleunigen (COONEY, 1967 und 1982). Dieser Effekt wurde zum ersten Mal bei der Verabreichung von Barbituraten als Narkotika beobachtet, da die Schlafdauer bei wiederholter Einnahme zunehmend kürzer ausfiel (REMMER, 1958). Inzwischen ist bekannt, dass Barbiturate, (typischer Vertreter dieser Substanzklasse ist das Phenobarbital) verschiedene *CYP*-Isoenzyme insbesondere der Subfamilien *CYP2A*, *CYP2B*, *CYP2C* und *CYP3A* (NEBERT und MCKINNON, 1994) induzieren.

Der Mechanismus der Induktion fremdstoffmetabolisierender Enzyme beruht in der Regel auf einer transkriptionellen Aktivierung der Enzymexpression (WAXMAN und AZAROFF, 1992). In einigen Fällen wurden aber auch posttranskriptionelle Mechanismen gefunden, die auf einer Stabilisierung der intermediär gebildeten mRNA oder des Proteins beruhen (z. B. bei der *CYP2E1*-Induktion durch Ethanol, KOOP et al., 1982).

Im Gegensatz dazu existieren vielfältige Mechanismen, über die eine Hemmung der *Cytochrom-P450*-Enzymaktivität vermittelt werden kann. Ein in der Arzneimitteltherapie häufig auftretender Fall ist die direkte Inhibition am Enzym (SPATZENEGGER und JAEGER, 1995) durch kompetitive oder nicht-kompetitive Interaktionen (Konkurrenz von Substraten bzw. Blockade durch einen Inhibitor). Ein solcher Effekt tritt in der Regel sofort bei Erreichen entsprechender Inhibitor-Konzentrationen am Wirkort ein und kann sowohl die basale als auch die induzierte Enzymaktivität verringern (aus dieser Gruppe sind in Tabelle I einige Inhibitoren aufgeführt).